This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Pubblicazioni

Sezione di fisiche
e naturali, Università di Firenze

Digitized by Google

S-ES-F

Bound 1946

HARVARD UNIVERSITY

LIBRARY

OF THE

MUSEUM OF COMPARATIVE ZOÖLOGY

7149

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

PUBBLICAZIONI
DEL R. ISTITUTO DI STUDI SUPERIORI PRATICI E DI PERFEZIONAMENTO
IN FIRENZE
SEZIONE DI SCIENZE FISICHE E NATURALI

LABORATORIO DI FISIOLOGIA DIRETTO DAL PROF. GIULIO FANO

SULLO SVILUPPO EMBRIONALE

DELLA

FUNZIONE MOTORIA

NEGLI

Organi a Cellule Muscolari

DEL

D.r FILIPPO BOTTAZZI
AJUTO

FIRENZE
TIPOGRAFIA G. CARNESECCHI E FIGLI
PIAZZA D'ARNO

1897

Digitized by Google

Digitized by Google

NOV 1902

Parte Prima

INTRODUZIONE E SVILUPPO DELLA FUNZIONE MOTORIA NELL'ESOFAGO DELL'EMBRIONE DI POLLO.

I.

INTRODUZIONE

Nell'accingermi allo studio dello sviluppo embrionale della funzione motoria del tessuto muscolare, mi sarebbe stato, forse, più agevole cominciare dal tessuto di fibre muscolari, la cui funzione, allo stato adulto, è meglio conosciuta. Infatti, se degli organi costruiti di cellule muscolari possediamo conoscenze scarse sì, ma abbastanza sicure, possiamo dire che la fisiologia del tessuto di cellule[1] muscolari, è quasi tutta ancora da fare, specialmente per ciò che riguarda i vertebrati. Ciò non ostante, non sarà stato, forse, indifferente l'aver seguito nelle mie ricerche un ordine parallelo allo sviluppo filogenetico dei tessuti contrattili, utilizzando i risultati delle indagini istologiche e fisiologiche sui più bassi metazoi di cui specialmente negli ultimi anni s'è arricchita la scienza.

L'interesse che può destare tale studio è molteplice; nè io presumo di poter trattare l'argomento da tutti i lati e completamente. Da una parte sarebbe molto utile l'indagine delle modificazioni che le proprietà fisiche del tessuto contrattile subiscono durante lo svi-

[1] Nel corso di questa memoria sono adoperate sempre le espressioni: *cellule muscolari, miocellule, miociti,* in luogo di: fibre o cellule muscolari liscie; e le espressioni: *fibre muscolari,* in luogo di fibre striate. Così sarà anche sempre detto: *organo di cellule o di fibre muscolari,* per indicare un tessuto muscolare liscio o striato, o un organo fatto principalmente di questi tessuti. Per gli elementi del cuore sarà bene adottare l'espressione: *cellule miocardiche,* e per i fasci composti di queste, l'espressione: *fibre miocardiche.*

Digitized by Google

luppo, specialmente se fossero messe a raffronto con le modificazioni ch' esso subisce nella sua composizione chimica. D'altra parte, dev' essere ammesso *a priori* che, come lo sviluppo filogenico dimostra che la funzione dei tessuti contrattili può essere indipendente da quella del tessuto nervoso, così in un periodo dello sviluppo ontogenico, i medesimi tessuti di animali superiori devono possedere una funzione, per quanto rudimentale e in parte forse differente da quella che presenteranno allo stato adulto, indipendente dal sistema nervoso centrale o periferico. Possiamo inoltre, con mezzi istologici e fisiologici assicurarci della presenza e funzionalità di elementi cellulari nervosi, per quanto ci è dato giudicare dalle conoscenze che possediamo intorno a codesti elementi allo stato di completo sviluppo. Noi verremmo così, probabilmente, in possesso del mezzo di sceverare quanto di una forma funzionale è dovuto alle proprietà particolari del tessuto contrattile e quanto all'influenza della funzione nervosa; ciò che ci condurrebbe tra l'altro ad acquistare una nozione più precisa, in parte forse, almeno per alcuni organi, differente da quella che abbiamo presentemente, delle une e dell'altra.

Ma la funzione d'un organo è intimamente legata alla forma ch'esso presenta nel suo stato di sviluppo completo; così che, volendo dirigere, come ho fatto in questa prima memoria, le ricerche allo scopo ultimamente accennato non è consigliabile servirsi di embrioni a un periodo troppo basso di sviluppo, ma piuttosto di embrioni, i cui organi abbiano raggiunto quella forma esteriore e struttura, che non subiranno, in seguito, ulteriori sostanziali modificazioni.

Così p. e., un cuore del 2° o 3° giorno di sviluppo è tanto lontano dalla forma del cuore adulto, che non a torto qualcuno recentemente s' è rifiutato di accettare i risultati ottenuti sperimentando su quello come valevoli per intendere la funzione del cuore completamente sviluppato. A quell'epoca, il cuore è un tubo fatto di cellule appena sull'inizio di loro differenziazione, anastomizzate tra loro; in altre parole un tubo protoplasmatico contraentesi automaticamente e ritmicamente, non ostante la rudimentale differenziazione istologica e l'assoluta mancanza di elementi nervosi. Ma chi ha mai seriamente pensato, dai movimenti automatici e ritmici del protoplasma o di appendici protoplasmiche dei protozoi, o di singoli elementi cellulari di alcuni tra i bassi metazoi, inferire alla complessa funzione automatica e ritmica del cuore adulto?

È possibile, in vece, per continuare nello stesso esempio, che, sopratutto per quanto riguarda la questione, in questi ultimi anni tanto discussa, dei rapporti tra funzione muscolare e funzione nervosa nel cuore, le ricerche istituite sull'organo, quando ha già assun-

Digitized by Google

to la forma e la struttura proprie dell'organo adulto, abbiano maggior valore. Un'altra probabilità consiglia lo studio degli organi, quando si trovano circa a mezzo del loro sviluppo embrionale, quello cioè che, secondo il pensiero di alcuni osservatori (Ramon y Cajal, His, etc.), la comparsa in un organo degli elementi nervosi non coincida con la comparsa della funzione loro specifica, quale essa sia. Sappiamo, e ognuno può persuadersene agevolmente, che un embrione di pollo del 9° o 10° giorno p. e., messo fuori dell'uovo non presenta alcun movimento visibile degli arti; mentre già alla fine del 12°, o meglio al 13° giorno, non appena viene a contatto dell'aria eseguisce dei leggeri movimenti degli arti, talora dei movimenti di apertura o chiusura della bocca; eppure, nel primo caso, il midollo spinale è già formato, e gli organi contengono tutti i loro elementi nervosi. Quanto al cuore, si sa che già al 6° giorno vi si trovano cellule nervose; eppure, per citare ora un solo esempio, nemmeno al 19° giorno di sviluppo si hanno indizi sicuri di una funzione, anche rudimentale, dei gangli cardiaci.

Egli è che, probabilmente, prima si piantano, per così dire le pietre miliari, e poi le connessioni tra loro si stabiliscono. Prima compariscono le cellule nervose centrali e periferiche, poi i cilindrassi si prolungano, gradatamente si perfezionano nella loro struttura e acquistano la copertura mielinica. Ma ciò non basta; successivamente le arborizzazioni terminali dei singoli neuroni si distendono verso l'elemento cui sono destinate, i contatti tra i singoli neuroni d'una via nervosa composta, e tra questi e le cellule o le fibre muscolari si stabiliscono. Ma in seguito tutte queste formazioni debbono raggiungere un certo grado di sviluppo, perchè la prima onda d'eccitazione possa attraversare la via nervosa. E anche quando questa è costruita, anche quando le prime onde d'eccitazione si siano trasmesse per essa, manca ancora molto prima di poter parlare d'influenza degli elementi nervosi allo stesso modo come ne parliamo nell'animale adulto; manca, cioè, l'esercizio della via, che costituisce il fondamento dinamico d'una funzione regolare, e magari, ancora, quella che, con parola difficilmente traducibile, l'Exner chiamò « Bahnung ».

—

In questa memoria ho raccolto le ricerche fatte sul cuore embrionale di pollo, dall'11° al 19° giorno di sviluppo, e quelle sul tessuto di cellule muscolari dell'esofago. Presto spero di poter completare le ricerche sugli altri organi di cellule muscolari e di iniziare quelle sul tessuto di fibre muscolari.

Mi sono servito, per ora, sempre degli embrioni di pollo, per

Digitized by Google

la facilità con cui se ne può avere a disposizione un gran numero e per la possibilità di stabilire con sufficiente precisione l'epoca di sviluppo; ma da qualche tentativo fatto con embrioni di cavia, mi sono persuaso che, anche per ciò che riguarda il cuore, non sarebbe difficile di poterli utilizzare. Ma ciò che sconsiglia dal servirsi di mammiferi è che non si può utilizzare che uno o, al massimo, due embrioni, intanto che gli altri o muoiono, o certamente, non si trovano più nelle medesime condizioni dei primi.

—

Non credo inutile far precedere alle mie ricerche una breve rivista dello sviluppo istologico e fisiologico dei tessuti di cellule muscolari escludendo affatto tutto ciò che riguarda l'organogenesi.

1. PARTE ISTOLOGICA

Lo studio dello sviluppo funzionale d'un tessuto esige la conoscenza dello sviluppo istologico del medesimo. Ora quest'ultimo dev'esser considerato sia dal punto di vista filogenetico, sia da quello ontogenetico.

Una rivista completa dello sviluppo filogenetico del tessuto muscolare trovasi nell'opera del Biedermann[1]; onde a me non resta che accennare ad alcune considerazioni generali, in proposito.

Dalle numerose ricerche fatte sui protozoi e sui più bassi metazoi risulta che la sostanza contrattile apparisce, nella sua primitiva differenziazione, in forma di fibrille isolate o aggruppate a fasci o a strati nell'interno del protoplasma, che costituisce per sè tutto l'organismo unicellulare, prima ancora che esista l'accenno di una differenzazione di vere cellule muscolari. Lasciando pure, come troppo ardita, l'ipotesi del Ballowitz[6], che ad ogni contrazione, decorrente in una direzione determinata, corrisponda una struttura fibrillare; tale struttura noi incontriamo indubbiamente, là dove osserviamo contrazioni rapide ed energiche succedentisi in determinate direzioni, come, p. e., nelle Vorticelle, in certi Eterotrichi e Olotrichi, i quali posseggono fibrille bene sviluppate, isolabili, e aventi anche un abbozzo di striatura trasversale. Quali stadi di passaggio tra questa forma relativamente evoluta di sostanza contrattile (*mionemi*) e il protoplasma cellulare affatto indifferenziato di altri più bassi protozoi, forse, possiamo considerare i fini raggi protoplasmatici di certi Eliozoi d'acqua dolce, p. e. gli Acantocistidi (*miopodi* di Engelmam), e formazioni simili (*miofrischi*) osservate da Haeckel in alcuni Radiolari.

Digitized by Google

Anche esperimenti fisiologici furono fatti (Kühne)[b a] su questi protozoi, dai quali risultò che, quanto alla contrattilità, essi rispondono a stimoli elettrici, chimici e meccanici, non differentemente dalla sostanza muscolare dei metazoi, e che la trasmissione dell'eccitazione da qualunque punto del corpo alle fibrille contrattili avviene con una velocità relativamente grande.

Le prime cellule muscolari (*mioplasti*) compariscono nei bassi celenterati, e si osservano poi in tutti i bassi metazoi nelle varie forme di passaggio: dalle cellule *platimiari*, alle *celomiari* e alle *olomiari*, le quali ultime rappresentano il tipo delle cellule muscolari dei metazoi più alti, in generale, e il tipo delle cellule muscolari embrionali dei vertebrati, in specie.

Notevole è il fatto che negli invertebrati (fatta eccezione per gli artropodi) non esiste che una sola forma di elementi muscolari per l'intero individuo, mentre nei vertebrati ne distinguiamo almeno tre: le cellule muscolari (o liscie) propriamente dette, le cellule miocardiche e le fibre muscolari (o striate). Queste vanno messe insieme con le fibre muscolari degli artropodi, mentre le cellule muscolari e le cellule miocardiche, mononucleate, debbono essere considerate come omologhe alle cellule muscolari, anche mononucleate, della massima parte degli invertebrati.

Benchè sia fuori dei limiti propostimi, debbo ricordare una particolarità di struttura delle cellule muscolari (nelle quali da tutti si ammette una striatura longitudinale, più o meno evidente, dovuta a fibrille, disposte nella direzione dell'asse maggiore della cellula, e circondanti d'ogni lato il nucleo); particolarità, messa in luce di recente,[21] e che ha una grande importanza per la ipotesi della trasmissione puramente muscolare dell'eccitazione negli organi fatti di questi elementi. Intendo parlare dei ponticini di sostanza sarcoplasmatica tesi tra cellula e cellula, che così formerebbero una vera rete di sostanza contrattile: un fatto del resto già da molto tempo constatato in alcuni tessuti vegetali e in tessuti epiteliali animali. Una simile disposizione esiste anche tra le cellule miocardiche,[31] le quali, così, anche per questo carattere s'avvicinano più alle comuni cellule muscolari.

Lo sviluppo ontogenetico del tessuto di fibre muscolari dei vertebrati è stato oggetto di numerose ricerche, e si può dire che le nostre conoscenze a questo riguardo hanno raggiunto un grado di sicurezza soddisfacente, tanto per ciò che si riferisce allo sviluppo dei vari sistemi muscolari, quanto per ciò che si riferisce all'istogenesi della fibra muscolare.

Lo stesso non si può dire per le miocellule. Riassumerò in breve lo stato presente della questione.

Lo sviluppo del tessuto di cellule muscolari ha subìto le sorti

Digitized by Google

delle varie dottrine che si son seguite di tempo in tempo intorno al mesoderma e al mesenchima. Fino ad His, il mesoderma era stato sempre considerato come un foglietto unico, allo stesso modo dell'ecto- e dell'entoderma. Questo A.[34] fu il primo a riconoscervi due parti, aventi origine differente, e queste due parti chiamò: archiblastica e parablastica. Il tessuto di cellule muscolari deriverebbe dalla prima, mentre la seconda, di provenienza estraembrionale, darebbe origine ai tessuti connettivi.

Delle varie modificazioni che la dottrina di His in seguito subì (His medesimo, Rauber, Kollmann), la più importante fu quella del Waldeyer,[35] che considerò anche il Parablasto come una formazione propria dell'embrione, con la sola differenza, che esso deve la sua origine a una segmentazione posteriore di cellule (nelle uova oloblastiche) o di protoplasma dell'uovo (nelle uova meroblastiche), rimasti indifferenziati durante il primo sviluppo degli altri foglietti archiblastici.

Ma la dottrina dell'origine unica e contemporanea del mesoderma, nei vertebrati, riconosciuta dalla maggior parte degli osservatori, e strenuamente sostenuta dal Kölliker,[2] non tardò ad avere la supremazia sull'altra, non ostante la più recente modificazione della dottrina del parablasto, emessa dai fratelli Hertwig,[5] e che va col nome di « teoria del celoma ».

Questa risulta sostanzialmente di due proposizioni, e cioè: 1.° che il celoma, e il mesotelio che lo limita, si formano per estroflessione dell'intestino primitivo, e rispettivamente dell'entoblasto; 2.° che il *mesenchima* (nuova denominazione introdotta per indicare un insieme di elementi cellulari embrionali, che corrisponderebbero in parte a quelli del parablasto di His e di Waldeyer), deriva da tutti gli altri foglietti embrionali, e che per ciò i suoi elementi hanno un'origine diversa da quella degli elementi del mesotelio. Della seconda parte di questa teoria a noi importa ricordare che il tessuto di cellule muscolari dagli Hertwig è fatto derivare dal mesenchima, insieme con i tessuti connettivali; sicchè anche secondo questa dottrina quel tessuto avrebbe un'origine differente da quella del tessuto di fibre muscolari, che deriva esclusivamente dal mesotelio.

Questa separazione genetica e profonda dei due tessuti muscolari è sembrata, per altre ricerche, alla maggior parte degli embriologi insostenibile, specialmente per i vertebrati, per quanto tutti siano d'accordo nell'ammettere che il concetto del mesoderma come foglietto embrionale unico, al quale debba essere riportata l'origine di tutti i tessuti muscolari e connettivi, debba essere anche abbandonato.

Lasciando da parte, come quelle che son meno accettabili, tutte le altre ipotesi sul mesoderma, si può ritenere, come meglio con-

Digitized by Google

fortata da serie dimostrazioni, la dottrina, secondo la quale il mesoderma è considerato come un foglietto embrionale primitivo, nel quale riconosciamo due parti: il mesotelio, che limita la cavità del corpo e darebbe origine al tessuto di fibre muscolari, e il mesenchima, che darebbe origine, tra l'altro, alle cellule muscolari. È l'origine del mesenchima, dunque, che c'interessa sopratutto, e la trasformazione di una parte dei suoi elementi morfologici in miocellule.

Il mesenchima deriverebbe dal mesotelio, ed ecco come il Minot[3] ne descrive le modalità: « Singole cellule abbandonano il mesotelio dal lato opposto a quello rivolto verso il celoma; queste cellule rimangono in connessione tra loro e con le cellule meseteliali mediante prolungamenti protoplasmatici: esse però non giacciono, come nell'epitelio, strette le une accanto alle altre, ma esistono tra loro sempre degli spazi intercellulari di grandezza variabile. Per emigrazione e proliferazione di queste cellule si formano grandi masse di tessuto mesenchimale, che riempie gl'interstizi tra il mesotelio e i foglietti primitivi. In principio, non si può designare un limite netto fra mesotelio e mesenchima; ma da ultimo diventano due tessuti affatto differenti, ciascuno dei quali compie uno speciale sviluppo ». E più oltre, dopo aver ricordato che il concetto giusto del mesenchima fu dato dal Götte, sei anni prima che comparisse la dottrina dei fratelli Hertwig, aggiunge: « L'intero mesotelio partecipa al processo, ma non da per tutto contemporaneamente in tutta la sua estensione ».

Per ciò che riguarda gli uccelli e i mammiferi, che a noi interessano più particolarmente, « .... la partecipazione del miotomo alla produzione del mesenchima è discretamente messa in chiaro; manca però la constatazione, che anche il nefrotomo e le placche laterali formino mesenchima. Nelle due classi la trasformazione della parete esterna avviene molto più tardi di quella dell'interna: quest'ultima s'ispessisce considerevolmente assai presto per moltiplicazione cellulare ».

Dal mesenchima, come si disse sopra, derivano, oltre ai tessuti connettivali, anche le cellule muscolari, secondo l'opinione dei più autorevoli embriologi viventi. Questi elementi non sono dunque geneticamente differenti dagli elementi connettivali, come sosteneva His, che li metteva, a differenza degli ultimi, tra i tessuti d'origine archiblastica, e come recentemente ha sostenuto anche un discepolo di His, E. Müller.[7] Ma dalla descrizione dello stesso osservatore, apparisce che « la parete interna del mesotelio dei segmenti primitivi si risolve in mesenchima, e delle cellule mesenchimali così formate una parte costituisce le pareti periendoteliali dell'aorta » (Minot). Ecco, infatti, come il Müller si esprime testualmente:

Digitized by Google

« Nel tubo endoteliale dell'aorta si può così distinguere, in questo stadio, le seguenti parti: dapprima una parte ventrale, che viene circondata dalle due placche laterali disciolte (*verschmolzenen*). Oltre a questa parte, la parete laterale e una parte della dorsale vengono ad essere abbracciate dall'« Urwirbellager der Aorta »; etc. Il medesimo fatto ha potuto constatare il Minot negli uccelli e nei mammiferi; e lo stesso si osserva nel cordone ombilicale, dove intorno ai vasi si vedono cellule muscolari che passano indistintamente in cellule mesenchimali vicine.

Ma la prima dimostrazione sicura, benchè fatta in animale adulto, del passaggio di cellule connettivali in cellule muscolari, e per conseguenza della comune origine di questi elementi, l'ha data il Flemming,[19], [20], [21] nella vescica della salamandra, dove esistono cellule muscolari multiformi, stellate, ramificate, etc., e, di maggior interesse, quelle ch'egli chiama « Uebergangzellen ». Queste « .... si avvicinano così, per molteplici forme di passaggio, alle cellule connettivali ramificate, che con ricche ramificazioni attraversano la parete vescicale ». Simili cellule aveva egli osservato e descritto nella tonaca media dei linfatici dei mammiferi. Il Flemming trasse dalle sue osservazioni questa conclusione generale, che cioè in questi organi esistesse un processo di sviluppo di cellule muscolari da cellule connettivali, e che fosse probabile, in casi patologici, una neoformazione di tessuto muscolare a spese delle cellule connettivali preesistenti.

Qualche cosa di simile si vede anche nei villi intestinali, secondo le bellissime osservazioni di Heidenhain. Ma ognun vede come questa non sia la dimostrazione embriologica dello sviluppo di miociti da cellule connettivali. Del resto, già il Frey,[36] avanti tutti, aveva detto che « è impossibile, tra le cellule del tessuto connettivo, le quali posseggono un vivo potere di contrazione (come aveva osservato già il Kühne,[ba] nel 1864, B.) e gli elementi della muscolatura liscia stabilire un limite affatto sicuro ».

Relativamente, poi, all'ultima affermazione del Flemming, è da ricordare che tre ipotesi si contendono il campo riguardo alla riproduzione del tessuto di cellule muscolari, e cioè:

1.° Secondo il Kölliker,[15], [16] si avrebbe neoproduzione di cellule muscolari da elementi connettivi embrionali;

2.° Secondo il Moleschott e il Piso-Borme,[15], [16] neoproduzione dalle cellule muscolari preesistenti;

3.° Secondo Aeby e Arnold,[15], [16] da elementi connettivi, già in completo sviluppo.

Senonchè recentemente il Busachi[15], [16] ha trovato, servendosi di buoni metodi di ricerca, che in casi patologici, come in casi di ipertrofia del tessuto di miocellule, provocate sperimentalmente « le

Digitized by Google

fibre muscolari (leggi: cellule muscolari, B.) neoformate derivano dalle preesistenti per scissione indiretta ».

Relativamente alla muscolatura dei vasi sanguigni, molto prima di E. Müller, Ch. Rouget[18] aveva dimostrato, che gli elementi contrattili della tonaca muscolare provengono, nelle larve dei batraci, « da cellule amiboidi, che son venute a fissarsi alla parete endoteliale »; e che queste cellule diventano il punto di partenza di ramificazioni anastomotiche che coprono subito tutta la superficie del vaso e rilegano in un reticolo continuo le cellule erratiche e i loro prolungamenti.

Il Selenka[28] ha trovato una simile origine per le cellule della tonaca muscolare dell'intestino, negli embrioni di Oloturie.

Ma alcune osservazioni recentissime tenderebbero ad estendere l'origine delle miocellule anche ad altri elementi, che non siano quelli mesenchimali. Furono trovate delle cellule muscolari nella cute di alcuni anfibi, e ne fu affermata la provenienza dall'epidermide (Heidenhain, Nicoglu, Vollmer). Le ricerche embriologiche hanno ora insegnato « che questi cordoni muscolari appariscono molto per tempo, e risulta che essi sono indubbiamente derivati dell'epidermide ». Dapprima compariscono degli zaffi epidermoidali, che costituiscono il rudimento dei futuri fasci muscolari. Questi fatti sembrano dimostrare, secondo il Maurer,[32] « .... la formazione di cellule muscolari dell'ectoderma, indipendentemente da formazioni glandolari ». Essi starebbero per la teoria degli Hertwig sull'origine degli elementi mesenchimali da tutti i foglietti embrionali, teoria che finora non era stata estesa ai vertebrati.

Sull'istogenesi della cellula muscolare dei vertebrati, vale a dire sulle fasi che attraversa la cellula mesenchimale per diventare miocellula, sul modo d'apparire della sostanza contrattile e delle fibrille longitudinali, sui rapporti fra sostanza contrattile e sarcoplasma, non ho potuto trovare nella vasta letteratura istologica del tessuto muscolare alcuna notizia degna d'esser citata.

Citerò, *in extenso,* le osservazioni del Roule,[22] come le sole riguardanti in piccola parte quest'argomento, tanto trascurato; giacchè una recentissima pubblicazione di Marchesini e Ferrari,[8] in cui è esumata la vecchia ipotesi della spirale, ed è data come scoperta propria la striatura diagonale di certe cellule muscolari, osservata molti anni addietro da Schwalbe, ed è sostenuta l'ipotesi che la cellula muscolare, quale noi vediamo allo stato adulto, risulta dalla fusione di più cellule embrionali, non è da prendere sul serio.

Il Roule, dunque, distingue un'origine epiteliale e un'origine mesenchimale del tessuto muscolare: la prima che è propria dei metazoi più bassi, la seconda dei rimanenti. « Alle due origini, epiteliale e mesenchimale, del tessuto muscolare, corrispondono dei

Digitized by Google

processi particolari di sviluppo. Quando la fibra deriva da elementi epiteliali, la sostanza contrattile si deposita dapprima sull'una delle faccie dell'elemento, e vi forma sovente un ammasso voluminoso, mentre le altre regioni conservano la loro struttura indifferenziata; l'avviluppamento completo del protoplasma iniziale da parte della sostanza muscolare si produce assai tardi, e solamente nei casi in cui questa prende uno sviluppo considerevole. Per contro, quando la fibra deriva da cellule mesenchimali, la sostanza contrattile si deposita sin da principio tutt'intorno al protoplasma, cominciando dalle estremità della cellula, e forma subito una guaina avviluppante il nucleo, conservando questo la sua posizione centrale. Il primo tipo e il secondo s'applicano entrambi ugualmente alle fibre liscie e alle striate: le fibre liscie dei nematodi e le fibre striate somatiche dei vertebrati si sviluppano secondo la prima maniera; le fibre liscie dei molluschi e le fibre striate degli artropodi secondo l'altra. Queste considerazioni concorrono inoltre a mostrare che la presenza della striatura è indipendente dall'origine stessa delle fibre. Nei due casi, talora il nucleo resta unico, come per le fibre liscie, talora si moltiplica, e trasforma l'elemento primordiale in fascio primitivo plurinucleato ». Per l'appunto non son ricordate in questo studio le cellule muscolari dei vertebrati; ma almeno vi si trovano delle norme generali che possono servir di guida nello studio del loro sviluppo.

Molti anni prima, però, anche il Rouget [18] s' era occupato dello sviluppo dei tessuti muscolari, nei vertebrati; ma dalla sua descrizione non è possibile formarsi un concetto del come egli intendesse lo sviluppo istogenetico degli elementi cellulari in questione. Dei muscoli « della vita organica », egli dice testualmente che « .... la masse musculaire primitive se divise en fibres ou groupes de fibrilles dans les quels les noyaux à substance conjonctive sont situés tantôt au centre, tantôt à la periphérie; le nombre des fibres augmente par des segmentations successives des groupes primitifs de fibrilles, par la proliferation des corps cellulaires de la substance conjonctive et pour la condensation en lames et en lamelles ». Io non tenterò nemmeno un' interpretazione probabile di queste parole « di colore oscuro ».

—

Una menzione speciale merita l' istogenesi delle cellule miocardiche, appartenenti alla categoria degli elementi muscolari torbidi e rossi perchè molto ricche di sarcoplasma, secondo l' affermazione concorde di Ph. Knoll [10], [11] e di A. Rollet, [26] fatto, del resto, già osservato e, al solito, giustamente interpretato dal Ran-

Digitized by Google

vier,[45] molti anni prima. Anche qui, però, le notizie che possediamo sono scarse; ma per compenso sono sicure. Il Minot,[3] anzi, a proposito del cuore, dice, che dobbiamo lamentare la mancanza di una descrizione completa dello sviluppo dei suoi elementi muscolari. Egli però non cita che il lavoro del Bernays,[3] il quale avrebbe osservato che la striatura trasversale apparisce dapprima in un lato delle cellule muscolari ramificate e ricche di protoplasma (nell' embrione di bue di 12-16 mm.), e si estende poi su tutta la periferia della cellula; ma non conosce il lavoro del Chiarugi.

Incertezze, per altro, esistono ancora riguardo all' origine delle varie tonache del tubo cardiale: sembra però, che l' endotelio derivi in parte dall' entoderma (Rückert, etc.) e in parte dal mesoderma (in forma di cellule mesenchiniali?); mentre la tonaca muscolare deriva dal foglietto interno del mesotelio, e più propriamente, secondo His, dalla placca parietale ventrale o placca cardiogena.

I due lavori più estesi sull' istogenesi delle cellule muscolari cardiache, sono quello dell' Assaky, del resto incompleto, e specialmente quello del Chiarugi, dove può vedersi anche la rimanente letteratura sull' argomento.

Secondo l' Assaky,[29] « il miocardio è costituito, in principio, da cellule anastomizzate a reticolo; le fibrille muscolari nascono per generazione endocellulare. Nell'embrione (di pollo) del terzo giorno, le cellule e i nuclei conservano quasi i medesimi caratteri, salvo, però, che il plotoplasma sembra un po' meno chiaro e meno omogeneo. Al quinto giorno le cellule muscolari presentano una striatura longitudinale assai marcata ». Quanto alla loro origine l' A. dice: « Le cellule muscolari del cuore riconoscono, secondo ogni probabilità, per origine le cellule migranti del foglietto medio ». (Cellule mesenchiniali? B.) Egli, del resto, crede, « che le cellule dello strato muscolare del segmento vascolare cardiaco, seguono nella loro evoluzione il processo che presiede allo sviluppo della medesima tonaca nel resto dell' apparecchio vascolare », poichè « le cellule muscolari dell' embrione di pollo al secondo giorno ricordano al più alto grado, per i loro caratteri fisici, le cellule amiboidi libere della medesima epoca ».

I risultati più importanti delle ricerche del Chiarugi,[30] sulla istogenesi delle cellule miocardiche, sono i seguenti:

1. « La loro evoluzione non si trova al medesimo grado in tutti i punti del cuore embrionale, ma mentre ha raggiunto un massimo in certe parti, in altre è assai meno avanzata ». Vedremo che tale fatto, osservato nel cuore di pollo, ha una grande importanza fisiologica e permane nel cuore adulto; sembra, inoltre, che sia comune al cuore di molti altri vertebrati.

Digitized by Google

2. « La forma meno evoluta delle cellule muscolari cardiache è quella globosa; in seguito si allungano e tendono a raggiungere la forma « affusata », che è quella propria degli stadi ulteriori dello sviluppo ».

3. « Nelle primissime fasi dello sviluppo le cellule muscolari del cuore non sono indipendenti, ma per via di numerosi e sottili prolungamenti sono tra loro riunite in una massa comune. Più tardi diventano indipendenti, e si saldano per mezzo di una sostanza cementante, saldamento che si fa più tenace col crescere dell'animale e tende a una « fusione secondaria ».

4. Le cellule mostrano dapprima un protoplasma provvisto di un chiarissimo reticolo plasmatico, e che successivamente assume un aspetto striato trasversalmente. Un accenno di questa striatura in qualche cellula si può scorgere già dopo 48 ore d'incubazione; ma a 58 ore è evidentissima in molti elementi. « In termini generali — dice l'A. — le cellule muscolari acquistano la striatura trasversale nella prima metà del terzo giorno, vale a dire 24 ore dopo il principio della funzione contrattile del cuore ».

5. « La moltiplicazione degli elementi cellulari avviene per cariocinesi, o anche per scissione diretta ».

His jun. [37], [38], [39] ci ha fornito altre osservazioni sullo sviluppo e la struttura del cuore embrionale, e sulla comparsa in esso degli elementi nervosi.

Egli ha osservato che tra il 4° e il 5° giorno si modifica la parete muscolare del cuore. « Le cellule finora a forma di vescicole, prendono struttura fibrillare, e nella parete interna dei ventricoli appariscono ordinate a trabecole reticolate ».

Sino a quest' epoca però il cuore embrionale non contiene cellule gangliari, le quali compariscono solo al sesto giorno nello spazio tra l' aorta e la polmonare. Anche negli altri vertebrati l' His ha trovato che la funzione cardiaca precede sempre la comparsa dei gangli intrinseci del cuore; ciò vale anche per l'uomo, nel cui cuore i primi gangli compariscono alla 4ª settimana, mentre si sa, da una osservazione di Pflüger, [37] che il cuore dell'embrione umano pulsa già alla 3ª settimana.

Prima di chiudere la parte istologica di questa rivista bibliografica, mi è necessario ricordare alcuni particolari della struttura del cuore, che avremo, in seguito, spesso occasione di utilizzare.

Nel cuore embrionale, come nel cuore degli invertebrati, dei pesci, degli anfibi, e dei cheloni (Gaskell) non esiste alcuna interruzione della parete miocardica, dal seno venoso al bulbo arterioso; ma negli altri vertebrati adulti (mammiferi), il foglietto viscerale pericardico insinuandosi fra l'atrio e il ventricolo e venendo a immediato contatto con l'indocardio, interrompe da ogni parte code-

Digitized by Google

sta parete muscolare, in corrispondenza del solco atrio-ventricolare e delle valvole omonime. Per questi vertebrati, dunque, non resterebbe che ammettere forzatamente una trasmissione nervosa dell'onda d'eccitazione (Mc. William). Senonchè, dopo lunghe ricerche His jun. pervenne a trovare nel cuore di questi animali e anche dell'uomo adulto, un fascio muscolare, che riunisce gli atri coi ventricoli, il quale parte dalla parete posteriore dell'atrio destro, vicino al setto interatriale, e s'inserisce al canto superiore del setto interventricolare, dirigendosi poi, vicino all'aorta, in avanti e dividendosi in due rami, uno destro e l'altro sinistro, il quale ultimo termina nella base del velo aortico della mitrale.

Un altro fatto degno di nota è che in alcuni punti del cuore adulto, e propriamente in corrispondenza del seno venoso, del limite tra seno e atrio e della regione di passaggio fra atri e ventricoli, le cellule miocardiche presentano un tipo strutturale simile a quello delle cellule miocardiche embrionali, mentre le rimanenti parti del cuore sono costruite da cellule molto più evolute. Del resto anche le così dette fibre di Purkinje furono considerate, già nel 1863, dall'Aeby, e poi da tutti gli istologi, come cellule muscolari arrestate nel loro sviluppo.

Secondo Gaskell, ([41], etc.) quelle regioni, istologicamente meno evolute, sono la sede principale dell'automatismo cardiaco; e, per ciò che riguarda particolarmente le fibre miocardiche della regione atrioventricolare, esse sarebbero la causa della diminuzione di velocità che l'onda di contrazione subisce in quel punto. Le diverse regioni accennate, però, differiscono anche tra loro, se non per caratteri istologici, certamente per caratteri funzionali, giacchè le più alte, a cominciare dal seno, sono le più automatiche.

2. PARTE FISIOLOGICA

Come ebbi occasione di lamentare la mancanza di ricerche sull'istogenesi delle miocellule, così si può dire che la stessa mancanza si nota riguardo allo sviluppo della funzione negli organi fatti di cellule muscolari.

E come l'istogenesi delle cellule miocardiche, così lo sviluppo della funzione cardiaca fa solamente eccezione.

Già è da rammentare che, mentre abbondano i lavori sulla funzione degli organi a cellule muscolari (Engelmann, Mosso e Pellacani, Capparelli, Biedermann, Fürst, etc.), manchiamo delle più elementari notizie sulla funzione del tessuto di miocellule. A riempire questa lacuna, però si comincia già a provvedere da qualcuno. Pa-

Digitized by Google

recchi lavori sono comparsi sul tessuto muscolare di alcuni bassi metazoi, che ricorderemo in seguito, e qualche tentativo sui « muscoli lisci » dei vertebrati inferiori non manca nemmeno.

—

Sarebbe superfluo riportare la bibliografia sul cuore embrionale precedente l'opera del Preyer,[4] il quale diligentemente ne ha raccolto tutti i frammenti, nel suo libro; e la grande notorietà di questo mi dispensa anche dal ricordare ciò che egli e i suoi discepoli hanno aggiunto alla conoscenza della fisiologia di quest'organo, nei suoi primi stadi di sviluppo. Basta rammentare che tutte le ricerche che precedettero il libro del Preyer, e quelle proprie di quest'ultimo, non andarono mai oltre i limiti della semplice osservazione, dell'ispezione dell'organo lasciato *in situ* o separati dall'embrione.

Anche degli osservatori posteriori al Preyer, uno solo tentò felicemente l'applicazione di metodi rigorosi allo studio della funzione del cuore embrionale: voglio dire il Fano, che fotografò i movimenti del cuoricino del 2°-3° giorno di sviluppo.

Avendo io ripetuto, tra l'altro, nel cuore embrionale di pollo dall' 11°-12° giorno d'incubazione in poi quasi tutte le esperienze degli autori che mi hanno preceduto, sarà meglio che io ricordi i loro risultati accanto ai miei, in ciascun paragrafo corrispondente. Mi pare che così emergerà meglio ciò che v'ha d'immutato nella funzione cardiaca in tutta l'epoca del suo sviluppo, e ciò che è particolare dei singoli stadi del medesimo.

—

In una prima pubblicazione, destinata a dimostrare che « il fondamento della funzione del cuore non è costituito dalla eccitabilità, ma dalla automaticità degli elementi che lo compongono », il Fano,[59] senza toccare la questione della parte che spetta all'elemento muscolare e al nervoso nella funzione cardiaca, venne ai seguenti risultati generali sulla funzione del cuore embrionale di pollo:

« 1. L'eccitabilità, nei primi stadi dello sviluppo, è molto depressa, e va man mano aumentando col progressivo aumentare dello sviluppo embrionale.

2. Con lo sviluppo dell'eccitabilità noi osserviamo come naturale conseguenza una progressiva diminuzione nella resistenza della capacità funzionale all'azione lesiva degli stimoli esteriori.

Digitized by Google

3. L'eccitabilità e la funzione cardiaca presentano delle oscillazioni diverse ed anche opposte.

4. Un cuore che funziona attivamente può essere molto meno eccitabile di un altro cuore che non funziona affatto.

5. Qualche volta accade che le condizioni che deprimono l'attività funzionale del cuore embrionale ne esaltino l'eccitabilità e viceversa ».

I fatti su cui sono basate queste conclusioni, sono principalmente: 1.° che, mentre un cuore del 3° giorno di sviluppo può continuare a pulsare per circa 85 minuti primi, il cuore di un pulcino a termine si arresta in un periodo di tempo, che non arriva ai 3 minuti primi. È da ricordare anche che un cuore del 4° giorno lasciato *in situ* nell'embrione, non pulsò per più di 34 minuti, mentre un altro dello stesso periodo di sviluppo, ma separato dall'embrione, pulsò per 25 minuti. 2.° Che mentre l'eccitabilità d'un cuore del 3° giorno è espressa da una distanza di 7 cm. fra i rocchetti d'una slitta di Du Rois-Reymond, quella d'un cuore del 12° giorno è espressa da una distanza di 23 cm. Egli disponeva il cuoricino fra due elettrodi metallici, sopra un porta-oggetti, e osservava il ritmo cardiaco, di cui segnava le pulsazioni sopra un cilindro mediante un tasto da telegrafista. Egli teneva conto delle alterazioni del ritmo come unico effetto dello stimolo elettrico; e, per un metodo, diciamo così, semplicemente cardioscopico, era tutto quel che si poteva sperare. Le differenze osservate sono notevoli; ma ciò non toglie che lo stimolo elettrico potesse indurre modificazioni della funzione ritmica del cuore assolutamente irrilevabili con la sola ispezione, mentre le modificazioni del ritmo sono ciò che di più frequente si osserva in un cuore embrionale all'infuori di stimoli sperimentali.

Ho riportato questi risultati, perchè in seguito si vedrà come alcuni di essi differiscono da quelli ottenuti da me, forse per le condizioni diverse nelle quali furono eseguite le rispettive ricerche. Nella seconda parte dello stesso lavoro, il Fano descrive una quantità di fatti, rilevati sempre con la semplice ispezione, che io ho potuto confermare. E cioè:

1. che in un cuore embrionale estratto dall'organismo diminuisce, dopo un certo tempo, la frequenza delle pulsazioni, le quali, prima essendo regolarmente ritmiche, diventano, in seguito, alloritmiche e aritmiche;

2. che la parte venosa del cuore continua a pulsare più a lungo del ventricolo;

3. che le contrazioni ventricolari si succedono isolate, o a gruppi, ogni due o più contrazioni atriali;

4. che tanto la sezione venosa, come i ventricoli, presentano, dopo un certo tempo che si trovano fuori delle normali condizioni,

Digitized by Google

la formazione di gruppi e di periodi. I gruppi sarebbero inoltre formati quasi sempre da contrazioni uguali.

Sopra questi fatti io tornerò in seguito, ma assai brevemente; in quanto che io non potrò loro dare, per dir così, che la sanzione autografica, essendo stati già rilevati dal Fano.

In una pubblicazione più recente, il Fano, [60] adottando il metodo fotografico e una tecnica affatto originale, e mettendosi in condizioni d'osservazione di molto migliori, ha registrato i movimenti della parte venosa ed arteriosa (così egli chiama la parte corrispondente al seno + atri e quella corrispondente ai ventricoli) del cuore embrionale di pollo, tra il secondo e il terzo giorno di sviluppo. I risultati più importanti delle sue ricerche sono i seguenti:

1. La forma della contrazione cardiaca è la peristaltica, e l'onda procede dal segmento venoso al segmento arterioso con una velocità variabile, a seconda delle diverse condizioni di freschezza o di esaurimento del cuore, da mm. 11, 5 a mm. 3, 6 per 1″. [1]

2. L'onda contrattile « arriva all'estremità arteriosa prima lungo la piccola di quello che lungo la grande curvatura del cuore »; e, considerando che il bordo concavo è più corto di quello convesso, ne consegue, che la velocità di trasmissione è approssimativamente uguale sopra entrambi. Ben a ragione, il Fano nota, a questo proposito, che questo fatto « è un argomento di carattere funzionale contro la supposizione di fibre nervose nel cuoricino embrionale del 3° giorno ». Se a quell'epoca la questione sulle cause del ritmo cardiaco avesse già preso quello sviluppo che ora le hanno dato l'Engelmann e il Kaiser, il Fano non avrebbe certamente mancato di aggiungere che l'esistenza di gangli e fibre nervose sarebbe inconciliabile con la diretta dipendenza della velocità di trasmissione dell'onda dalla lunghezza del tratto muscolare ch'essa percorre, mentre questo fatto è solamente spiegabile con una trasmissione puramente muscolare. Nè il Kaiser, nè l'Engelmann hanno tenuto nel debito conto questo fatto rilevato dal Fano, che acquista un'importanza grandissima, specialmente perchè trova una conferma nell'esperienza dell'Engelmann sulla velocità di trasmissione dell'onda d'eccitazione negli atri del cuore di rana.

3. Egli poi conferma tutto quanto aveva osservato nel cuore del medesimo periodo di sviluppo, riguardo ai ritmi, alla forma-

---

[1] L'A. determinava tale velocità, misurando il tempo che intercede tra il principio della sistole dell'estremità venosa e il principio della sistole dell'estremità arteriosa, nel bordo concavo del tubo cardiale, e dividendo lo spazio compreso fra le due estremità per l'intervallo di tempo intercedente fra le due sistoli.

Digitized by Google

zione di gruppi e di periodi, e al decorso generale della funzione del cuoricino embrionale.

4. Dagli esperimenti di tagliuzzamento del cuore, l'A. trae la conclusione che « la porzione venosa è non solo più automatica, ma anche molto più resistente ai traumi della porzione ventricolare ». Essa sarebbe inoltre meno eccitabile, ma conserva l'eccitabilità in un periodo di tempo, in cui la porzione ventricolare non lo è più: l'eccitabilità sarebbe, in altri termini, in ragione inversa della sua durata.

Come conclusione generale di tali esperienze, l'A. dice che « appare.... manifesto che nel cuore embrionale fra la fine del secondo giorno e quella del terzo l'automaticità è diffusa in tutte le parti del cuore, ma non uniformemente; chè anzi vediamo un graduale degradarsi di essa dalla estremità venosa all'arteriosa ». Se non che, anche nel cuore a quest'epoca dello sviluppo, la sezione in corrispondenza del limite superiore della porzione ventricolare talora ha il medesimo effetto che nel cuore adulto. L'A. infatti dice: « .... qualche volta il ventricolo, sia esso separato longitudinalmente che trasversalmente, rimane in arresto per un tempo indefinito.... ». In questi casi, l'esperienza ha forse solamente raggiunto lo scopo di separare il ventricolo da tutto il segmento automatico? Basta, infatti, una piccolissima parte del segmento automatico, a impartire al ventricolo l'impulso alla contrazione.

5. Per l'azione di gaz asfittici (H^2, CO^2, CO), nel segmento più automatico e in quello più eccitabile, l'automatismo si arresterebbe prima dell'eccitabilità, e ricomparirebbe più tardi, cessata l'azione del gaz deleterio; ma l'automatismo si arresterebbe prima nel ventricolo che nell'atrio, dove ricomparirebbe prima.

L'eccitabilità sarebbe, dunque, meno dell'automatismo dipendente dal ricambio respiratorio, dal che l'A. deduce che il maggiore automatismo del segmento venoso ha ragione di essere « almeno in parte, nella maggior quantità d'ossigeno che l'orecchietta tiene accumulata nel suo tessuto ».

Da tutte le ricerche del Fano risulta una cosa sopra tutto importante, che la differenzazione funzionale dei vari segmenti del cuore, presentante una differenzazione istologica appena apprezzabile, è già avvenuta tra il 2.° e il 3.° giorno di sviluppo, e che essa implica una specie di polarizzazione del tubo cardiale, che rende ragione della forma funzionale del cuore e della direzione dell'onda contrattile.

His jun.[37] ha ripetuto gli esperimenti di tagliuzzamento del cuoricino embrionale, e dice di aver potuto confermare i resultati del Fano « in tutti i punti essenziali ». Ma non riporta le singole esperienze, sicchè non sappiamo come erano eseguiti i tagli e non pos-

Digitized by Google

siamo metterli a raffronto dei risultati ottenuti e così sommariamente annunziati. Secondo His, tra il 4.° e il 5.° giorno, quando cioè « ha luogo quella modificazione di forma, che determina la divisione definitiva in segmenti del cuore », e si modifica anche profondamente la struttura della parete muscolare, si cambia anche il carattere della contrazione cardiaca. Mentre, sino a quell'epoca, essa decorreva in forma di onda peristaltica avente una velocità costante, comincia ora invece al seno delle vene cave, passa sugli atri con piccolo rallentamento, e alla contrazione degli atri succede, dopo una breve pausa, la contrazione dei ventricoli, sopra i quali l'onda contrattile procede anche peristalticamente dalla base al bulbo aortico.

Fo notare al signor His jun. che la contrazione cardiaca ha questa medesima forma anche al principio del 3.° giorno, come se ne può assicurare, non sull'organo visto ad occhio nudo o mediante una semplice lente, ma osservandola sull'immagine sua enormemente ingrandita da un apparecchio di proiezione. Servendosi di questo sistema, si vede nettamente che l'onda di contrazione subisce un rallentamento circa a metà del tubo cardiale. Per ciò cade anche l'affermazione dell'His che la forma della contrazione sia puramente peristaltica, e che la velocità della sua trasmissione sia costante. Molto probabilmente l'onda di contrazione ha, dunque, sin dal suo primo apparire i caratteri fondamentali speciali che presenta nel cuore più sviluppato.

Digitized by Google

II.

FISIOLOGIA GENERALE

DEL TESSUTO EMBRIONALE DI CELLULE MUSCOLARI

La fisiologia del tessuto di cellule muscolari solo in questi anni s' è cominciata ad arricchire di nozioni importanti.

Ma l'attività dei fisiologi s' è rivolta quasi sempre ai muscoli degl' invertebrati. Abbiamo avuto le ricerche di Fick, Richet, Fredericq, Rollet, Schönlein, Biedermann, de Varigny [50], [51] sui muscoli dei molluschi e degli artropodi (in questi ultimi si tratta veramente di muscoli "striati"), dopo che Kühne [6 b] ci insegnò a trasformare un mixomicete in un preparato muscolare. Recentemente si sono aggiunti i lavori di Biedermann [52], [53] e dei suoi discepoli (Simchowitz, [52] Fürst) [63] sugli Annelidi, sull' Olothuria e sugli Echinidi; di de Varigny [51] sullo *jabot* dell' Eledone moschata; di v. Uexküll, [82] sopra un preparato neuro-muscolare del mantello del medesimo animale, e sopra un altro preparato muscolare del *Sipunculus nudus*.

Queste ricerche, oltre al loro valore intrinseco, ne hanno un altro, non meno importante: quello di spianarci la via allo studio delle funzioni del medesimo tessuto nei vertebrati.

Di lavori riguardanti strettamente questo argomento io non conosco che quello del Sertoli; [49] giacchè le ricerche del Capparelli sulla vescica e lo stomaco di diversi animali e quelle del Morgen, che saranno ricordate più tardi, già se ne allontanano per le ragioni che dirò in seguito.

Il Sertoli sperimentò sopra un preparato muscolare (secondo lui privo di elementi nervosi) fornito dal *muscolo retrattore della verga* del cavallo, dell' asino e del cane, che è costituito di cellule muscolari. Questo muscolo sopravvive fino a 7 giorni, staccato dal-

Digitized by Google

l'organismo; presenta dei movimenti spontanei in forma di contrazioni *aventi una durata di 2-6 minuti e anche più*, in ciascuna delle quali « il periodo di accorciamento del muscolo è quasi uguale a quello di rilasciamento ». Queste contrazioni spontanee, nelle migliori condizioni, non durano più di un'ora; ma possono ricomparire anche dopo 2-4 giorni. Le osservazioni dell'A. sul *muscolo retrattore* del cane non separato dall'organismo e disposto in modo che potesse registrare i suoi movimenti meritano di essere citate per esteso. « Le contrazioni sono anche ineguali nel cane; alcune sono più energiche; altre lo sono meno; alcune sono lente, altre più rapide; nella maggior parte dei casi si vedono delle curve grandi, estese, principali, e tra queste o su queste, altre secondarie più piccole, corrispondenti a brevi contrazioni del muscolo. La durata delle contrazioni del muscolo è variabile; in generale essa è molto più breve di quelle del muscolo distaccato del cavallo; esse hanno in media la durata di 75 secondi. Esse possono continuare per lungo tempo, per delle ore, sino alla fine dell'esperienza ». È proprio da deplorare che questa bella descrizione non sia accompagnata da alcun tracciato.

L'A. ha studiato anche l'azione dell'asfissia, della temperatura sul suo preparato muscolare. Ma ciò che a noi più importa è la curva di contrazione del preparato muscolare, da lui ottenuta mediante un certo numero di stimoli di corrente indotta dati in un tempo variabile da 0",25 a 6",0; poichè nè la corrente costante debole (6 pile Daniell) nè uno stimolo unico di corrente indotta avevano alcuna influenza su di esso. La curva di contrazione così ottenuta presenta un periodo latente di 8",5, una fase d'energia crescente di 15"-20" e una fase d'energia decrescente variabilissima, ma almeno da cinque a sette volte maggiore.

Seguono altre determinazioni delle varie fasi di una contrazione in rapporto all'intensità e natura dello stimolo, alla sua durata, e al peso che tende il preparato; e finalmente ricerche sugli stimoli termici, che è bene vedere nell'originale.

Per lo studio della fisiologia embrionale del tessuto a cellule muscolari, io non aveva largo campo alla scelta. Gli organi, che più comunemente furono presi come oggetto di ricerca, quali l'intestino, l'uretere, la vescica (nel nostro caso la cloaca), lo stomaco nell'embrione di pollo sono talmente piccoli e fatti d'un tessuto così molle e lacerabile, che non fu possibile, coi mezzi tecnici dei quali potevo disporre, sottoporli ad esperimento di sorta.

Il solo esofago presenta già verso il 13°-14° giorno di sviluppo una grandezza e consistenza considerevoli. Esso è, inoltre, negli uccelli, fatto esclusivamente di cellule muscolari; e, d'altra parte, è un organo da molti studiato con risultati notevoli.

Digitized by Google

Ma questi non possono essere utilizzati da me, per la ragione che tutte le ricerche furono eseguite sull'esofago di mammiferi, specialmente di cani, gatti, conigli, che è fatto per quasi tutta la sua lunghezza di fibre muscolari. Di fatto, il Mosso [46] dice, che, p. e., nel cane « osservando l'esofago al suo posto, oppure levandolo tutto intero e gonfiandolo leggermente, si vede che in qualunque maniera venga irritato si comporta in tutte le sue parti come un muscolo striato ». Nel gatto, secondo il Mosso, le cose stanno diversamente. In questo animale: « L'esofago si contrae ritmicamente ogni 4 o 5 secondi dalla terza costa fino all'altezza delle orecchiette ». E più oltre aggiunge: « Nella parte inferiore sopra-diaframmatica manca la rapida contrazione, e l'esofago si comporta come un'ansa intestinale, quando viene irritato meccanicamente, o per mezzo di una corrente indotta ».

Uno studio molto dettagliato della struttura dell'esofago di alcuni mammiferi, e una rivista critica, arricchita di osservazioni proprie, sopra le funzioni dello stesso organo, ha fatto il Ranvier. [45] Ho bisogno di citare alcune delle sue osservazioni, che non sono state, mi sembra, dovutamente apprezzate. Egli fa un paragone tra un muscolo bianco, uno rosso, l'esofago di un coniglio e una punta di cuore, e osserva che, nell'esofago: « La ligne ascentionnelle de la courbe est brusque comme celle d'un muscle blanc, et, quand le courant n'est pas trop fort, la ligne du tétanos presente une série d'ondulations. Mais le nombre et l'etendue de ces ondulations ne sont pas en rapport avec les interruptions du courant. Enfin *la décontraction est brusque* ». Quest'ultimo fatto dimostra ch'egli sperimentava sopra fibre muscolari. Egli ne trae la conclusione « que le muscle oesophagien se contracte comme un muscle blanc, et en outre qu'il est fortment rythmé. Ce sont les parties moyenne et inférieure de l'oesophage qui présentent au plus haut dégré les phénomènes du rythme; ils sont à peine marqués dans la region cervicale ». Il Ranvier osserva poi che « Le muscle oesophagien et le muscle cardiaque possèdent donc quelques propriétés communes ». Il Mosso, infatti, aveva prima provocato nell'esofago il fenomeno della scala di Bowditch, di cui però il Ranvier nega l'esistenza. Quest'ultimo anzi aggiunge che un'altra differenza tra il modo di comportarsi dell'esofago e del cuore consiste in ciò, che il primo presenta altezze di contrazione dipendenti dall'intensità dello stimolo. Il Ranvier osservò anche « une ondulation générale de la courbe » scritta da un segmento di esofago legato ai due estremi e disteso da gaz o acqua salata; la quale « se montre aussi indépendamment de toute excitation ».

A proposito delle osservazioni del Mosso sull'esofago di gatto, anche il Ranvier crede che i movimenti spontanei del segmento

Digitized by Google

inferiore sian dovuti all'essere questo fatto di cellule muscolari; egli paragona tali movimenti a quelli dello stomaco e dell'intestino. Quanto alla causa di questi movimenti spontanei, egli dice: « Par analogie, il y a tout lieu de croire que dans l'oesophage, comme dans le coeur, le rythme appartient à la fibre musculaire ».

—

Per eliminare ogni dubbio circa la natura delle contrazioni esofagee, ho creduto di rivolgermi agli animali, il cui esofago è fatto interamente di cellule muscolari. Ho studiato l'esofago della rana, del rospo, del pulcino neonato, e, come dissi, dell'embrione di pollo, nei periodi inoltrati del suo sviluppo. Ma, invece di adoperare l'esofago intero, o un segmento più o meno lungo di esso, come tutti gli Osservatori citati, poichè a me interessavano più che le indagini sull'esofago come organo, quelle sul tessuto a cellule muscolari, mi son servito di striscie resecate da un segmento di esofago.

Aperto l'organo nel senso della sua lunghezza, reseco dalla parete una listerella lunga 10-12 mm., larga 4-5 mm., ed ho, così, una specie di muscolo piatto rettangolare, che, fatto agire secondo la sua lunghezza, dà la funzione degli strati longitudinali di cellule muscolari. Se, in vece, voglio studiare la funzione delle cellule disposte trasversalmente, reseco un anello esofageo, lo spiego, dopo averlo tagliato longitudinalmente, e lo fo agire in senso trasversale.

Io ho avuto anche lo scopo, così operando, di escludere, per quanto mi era possibile, l'influenza degli apparati nervosi esistenti fra le tuniche esofagee; parlo di un'esclusione fisiologica, perchè, naturalmente, la listerella resecata contiene pur sempre la sua parte di cellule e di fibre nervose.

—

L'apparecchio di cui mi servo è semplicissimo, e risponde perfettamente alle due principali esigenze, di mantenere il preparato a una temperatura costante e in un ambiente umido, che ne impedisca il disseccamento.

La camera umida e calda è fatta da due cilindri di vetro, disposti uno nell'altro, in modo che rimanga tra i due uno spazio circolare dello spessore di 2 cm., e impiantata sopra due cerniere saldate su un fondo metallico. Il fondo del vaso interno non è comune a quello dell'esterno, ma è sollevato di circa 1 cm., e lo spazio che vi rimane tra mezzo comunica d'ogni intorno con lo spa-

Digitized by Google

zio circolare. Questi spazi sono ripieni d'acqua, la quale circonda così d'ogni parte la camera d'aria limitata dal vaso interno. Al fondo del vaso esterno è saldato un tubo metallico, chiuso all'estremità libera da un tappo di sughero. Sul vaso esterno è adattato un coperchio di legno, diviso in due metà: una fissa, nella quale sono praticati un foro per il regolatore della temperatura di Reichert, un altro per il termometro e un terzo per l'asta curva destinata a portare il preparato; l'altra metà del coperchio è mobile e viene allontanata nel momento in cui s'introduce il preparato nella camera umida. Lungo il diametro trasversale del coperchio è praticata una piccola fessura, per dove passa il filo che trasmette i movimenti alla penna scrivente.

Questa è una leva di primo genere,[1] che porta sul braccio corto un anello metallico scorrevole provvisto di un occhiello, cui si fissa l'estremità superiore fatta ad uncino di un filo sottilissimo di alluminio, la cui estremità inferiore sostiene una piccola pinza a pressione, anche metallica. Questa stringe dolcemente al di sopra il preparato, che inferiormente è fissato da un'altra piccola pinza a pressione, fissata a sua volta sopra un pezzo di ebanite, sostenuto dall'asta curva accennata sopra, la quale scorre sul medesimo sostegno metallico che in alto sorregge la penna. Sotto l'appendice tubulare, che parte dal fondo del vaso esterno della camera umida, si trova una piccola fiamma, regolata dall'apparecchio di Reichert, che è affondato nella camera d'aria, accanto al preparato. Nello spazio circolare, l'acqua giunge a circa cm. 0, 5 dal livello del vaso interno, il quale, a sua volta dista circa cm. 0, 5 dal coperchio, che poggia solamente sul vaso esterno.

Per stimolare elettricamente il preparato, applico una delle estremità del circuito secondario di un apparecchio d'induzione a slitta all'asta metallica, che sostiene la penna, e l'altra estremità alla pinza inferiore, la quale, come dissi, è isolata, essendo fissata sul pezzo di ebanite: lo stimolo giunge, così, ai due estremi del preparato, che non ha mai una lunghezza maggiore di 10-12 mm.

—

Mi è necessario riportare alcune delle esperienze fatte sull'esofago di anfibi, allo scopo di orientarci sul modo come si presenta la funzione motoria negli elementi muscolari di quest'organo.

---

[1] La leva ha le seguenti dimensioni: lunghezza del braccio lungo = mm. 204,5; lunghezza del braccio corto = mm. 27, 3. Nelle mie esperienze, ho fatto il braccio di potenza della lunghezza di mm. 8, 0: ne nasce di conseguenza che gli spostamenti x del punto d'applicazione della potenza sono collegati agli spostamenti s della punta scrivente dalla relazionne: $x = \frac{8}{204,5} \times s = 0,04\ s$.

Digitized by Google

Per quanto alcuni dei risultati del Ranvier ricordino lontanamente quelli ottenuti da me, pure non è difficile persuadersi ch'essi hanno un valore affatto differente. Molte delle cose dette dal Ranvier sono più intuite che graficamente dimostrate; e i suoi tracciati, come ognuno se ne può a volontà persuadere, sono quello che di più indeterminato si possa imaginare, ciò che è dovuto essenzialmente al metodo affatto inadeguato di cui egli si servì per mettere in evidenza movimenti così tenui e lenti.

Inoltre non bisogna dimenticare che le ricerche del Ranvier furon fatte sull'esofago intero di mammiferi, e che perciò i risultati grafici devono essere considerati come l'espressione e la risultante della funzione combinata degli strati muscolari longitudinali e circolari, di cellule e di fibre muscolari, nonchè dei gangli e plessi nervosi in nessun modo alterati. Per contro i miei risultati devono esser considerati come esprimenti l'attività motoria di un muscolo piatto, fatto di cellule disposte longitudinalmente o trasversalmente.

Se tutte le particolarità da me osservate debbano considerarsi come dovute esclusivamente a speciali proprietà delle mio-cellule, o se entri in giuoco anche l'influenza degli elementi nervosi, discuterò in seguito.

1. MOVIMENTI RITMICI AUTOMATICI DELLE CELLULE MUSCOLARI ESOFAGEE.

Io aveva disposto una striscia di esofago d'un embrione di pollo del 19° giorno d'incubazione, nella camera umida, per studiare l'effetto dell'eccitazione elettrica, quando m'accorsi che la penna cominciava a registrare sul cilindro affumicato rotante una curva ondulata, presentante oscillazioni ritmiche considerevoli. Tosto rivolsi particolarmente la mia attenzione a questo fenomeno, che contemporaneamente volli cercare anche nell'esofago di animali pecilotermi. Fra questi, i più convenienti sono la rana e il rospo, giacchè nella tartaruga il preparato esofageo, in seguito alle manovre della preparazione, entra in uno stato di contrazione tonica, che non si risolve che molte ore dopo, e anche allora presenta movimenti ritmici poco accentuati e lentissimi, che ricordano quelli osservati da de Varigny [51] nel *jabot* dell'*Eledone moschata*. Ho saggiato anche l'esofago di pesci; ma ho avuto resultati negativi.

Il preparato esofageo di rana o di rospo, per effetto dell'irritazione tramuatica subita, descrive dapprima una curva di contra-

Digitized by Google

zione tonica, lungo la quale le contrazioni ritmiche sono appena accennate.

Chi non avesse la pazienza di aspettare che questo tono si risolvesse, spesso dopo parecchie ore, perderebbe l'occasione di osservare gl'interessanti fenomeni successivi. Man mano, però, la curva s'abbassa verso l'ascissa, indizio che la contrazione tonica

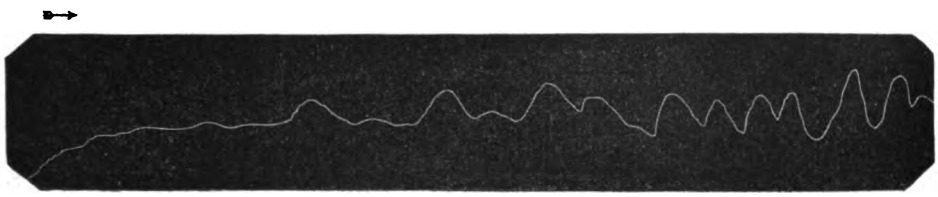


Fig. 1. — Preparato esofageo di *Rana escul.* Strato longitudinale. Velocità minima del cilindro. Temp.ª: 17° C. Periodo tonico.

comincia a risolversi. Contemporaneamente appariscono delle contrazioni ritmiche molto ampie. La loro forma è variabile: ne darò qui alcuni esempi.

Fig. 2. — Preparato esofageo di *Bufo viridis.* Strato longitudinale. Temp.ª 18°, 5 C. Periodo tonico.

Nella fig. 3 si vede il ritmo regolarissimo e abbastanza frequente di un preparato esofageo assai breve (circa 6 mm.), preso

Fig. 3. — Preparato esofageo di *Rana escul.* Strato longitudinale. Velocità minima del cilindro. Temp.ª: 16°, 5 C.

dal tratto inferiore, più vicino al cardias, d'un esofago di rana. Le contrazioni hanno tutte uguale altezza e una frequenza costante.

Anche il ritmo della fig. 4 è molto regolare, ma più ampio di quello registrato dal preparato antecedente. In esso le contrazioni si succedono con intervalli di 30″ - 40″. In ciascuna contrazione, che dura complessivamente un tempo approssimativamente uguale, la fase dell'energia crescente decorre più rapida e dura, in media,

Digitized by Google

12″ - 15″; mentre la fase dell'energia decrescente dura in media 20″ - 25″, e presenta nel suo decorso un primo tratto più lento, un tratto medio più veloce, e un tratto inferiore, durante il quale la velocità diminuisce di molto. Tutto il tracciato, a chi lo osservasse senza sapere quale organo l'avesse scritto, ricorderebbe un tracciato cardiaco, mancante della contrazione atriale.

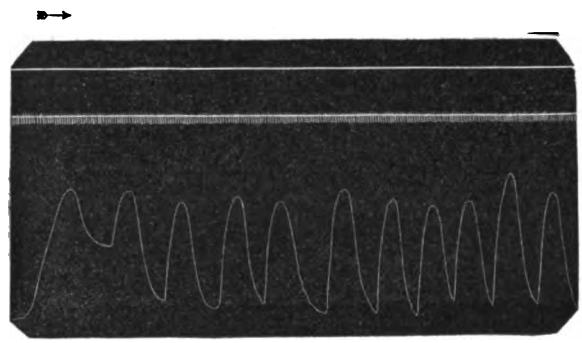


Fig. 4. — Preparato esofageo di *Rana escul.* Strato longitudinale. Movimenti ritmici. Temp.ª: 17° C. Tempo: 2″.

Ma queste due forme più regolari di ritmo sono anche le più rare ad osservarsi. Più spesso il preparato esofageo descrive una curva, che a prima vista sembra molto irregolare, come quella della fig. 5. Ma, studiandola bene, si scorge come l'apparente irregolarità sia data da che, o una contrazione insorge a mezzo la linea

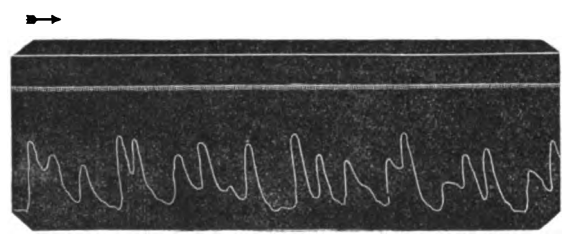


Fig. 5. — Preparato esofageo di *Bufo viridis.* Strato longitudinale. Movimenti ritmici. Temp.ª: 18°, 5 C. Tempo: 2″. (Tracciato fotograficamente ridotto della metà).

discendente della precedente, raggiungendo la stessa altezza di questa, o un'altezza superiore o inferiore; ovvero una contrazione, pur insorgendo nel momento giusto, è più alta o più bassa delle altre, o è affatto abortita. Da ciò nasce una quantità di forme ritmiche, che, meglio di qualsia descrizione, rende l'osservazione di un tratto piuttosto lungo di tracciato, e che, probabilmente, esprimono rapporti variabili fra eccitabilità ed automaticità del tessuto. (Ved. fig. 6).

Digitized by Google

Non di rado, oltre a questa funzione ritmica fondamentale delle

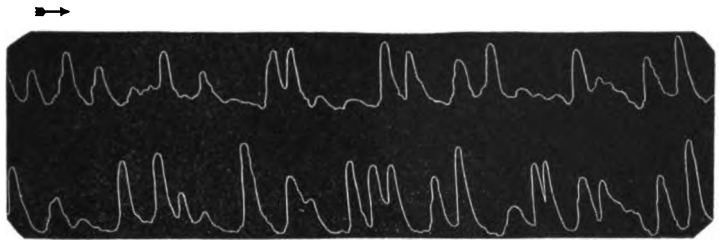


Fig. 6. — Preparato esofageo di *Bufo viridis*. Strato longitudinale. Movimenti ritmici. Temp.ª: 18°, 5 C. (Tracciato fotograficamente ridotto alla metà).

cellule muscolari esofagee, accade di osservare nel tracciato delle ondulazioni di secondo ordine, più o meno ampie, più o meno accentuate, che ricordano molto da vicino le oscillazioni del tono osservate dal Fano [88 a] negli atri dell' *Emys europaea*, e che recentemente anch' io [88 c] ho potuto riscontrare negli atri degli anfibi.

Fig. 7. — Preparato esofageo di *Rana escul.* Strato longitudinale. Movimenti ritmici e oscillazioni del tono. Temp.ª: 17° C. Tempo: 2″. (Tracciato fotograficamente ridotto dei due terzi).

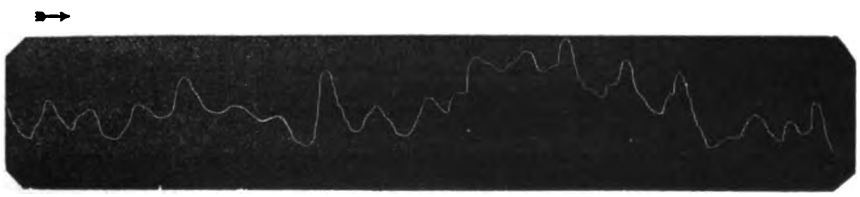


Fig. 8. — Preparato esofageo di *Bufo viridis*. Strato longitudinale. Movimenti ritmici e oscillazioni del tono. Temp.ª: 18° C.

Molto più evidenti e costanti avremo occasione, però, di osservarle nell' esofago dell' embrione di pollo.

I movimenti automatici descritti dalle cellule circolari dell' esofago sono anche ritmici, come si vede dai seguenti tracciati. Però la forma di ciascuna contrazione presenta delle differenze degne di nota.

La linea ascendente della curva è quasi verticale, ossia la fase di energia crescente si compie in un tempo relativamente breve. L'apice della curva è sostituito da un tratto pianeggiante più o meno lungo, che ricorda l' altipiano sistolico del cardiogramma. La

Digitized by Google

fase d'energia decrescente è poi lunghissima, specialmente nel suo tratto inferiore. Queste particolarità sommarie si scorgono con la ispezione semplice dei tracciati (Ved. fig. 9 e 10).

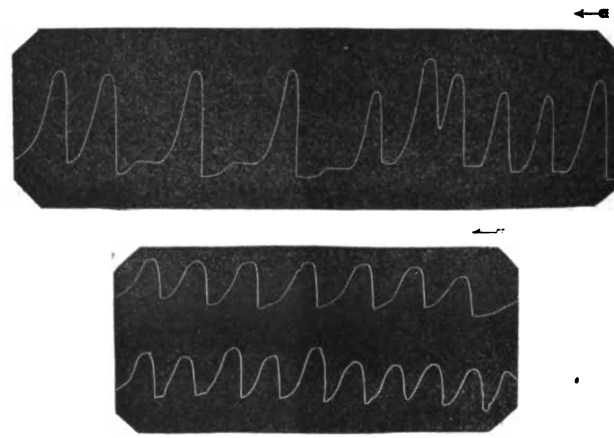


Fig. 9. — Preparato esofageo *Rana escul.* Strato circolare. Movimenti ritmici. Temp.ª: 17° C. Il cilindro fa un giro in 1 ora.

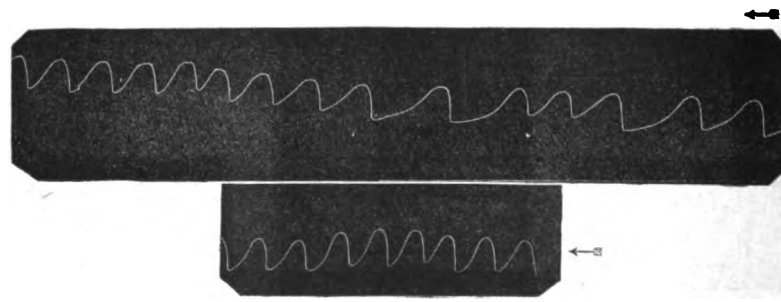


Fig. 10. — Preparato esofageo di *Rana escul.* Strato circolare. Movimenti ritmici. Temp.ª 17° C. Il cilindro fa un giro in 1 ora.

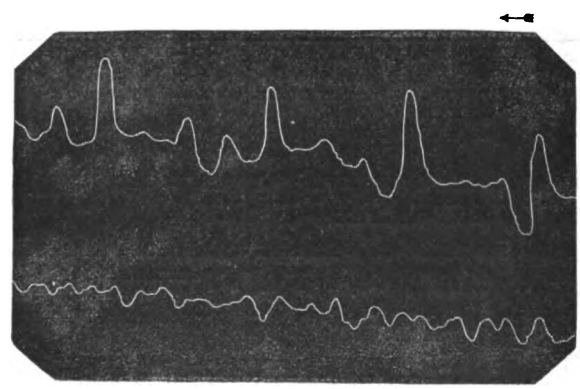


Fig. 11. — Preparato esofageo di grosso *Bufo vulgaris.* Strato circolare. La linea inferiore corrisponde al principio della funzione, quando ancora il preparato trovasi in uno stato di mediocre contrazione tonica. Temp.ª: 18°, 5 C. Il cilindro fa un giro in 1 ora. (Tracciato fotograficamente ridotto della metà).

Digitized by Google

In essi, il ritmo si presenta abbastanza regolare. Ma, come per le cellule longitudinali, anche per queste si osserva assai spesso un ritmo meno regolare, con contrazioni ampie e assai lente. Il tracciato precedente (Fig. 11) offre un esempio di questo genere di curve.

—

Come dissi, queste non sono che un primo saggio di ricerche sulla fisiologia del tessuto muscolare liscio dei vertebrati inferiori. Le altre, complete, faranno oggetto di una mia prossima pubblicazione speciale.

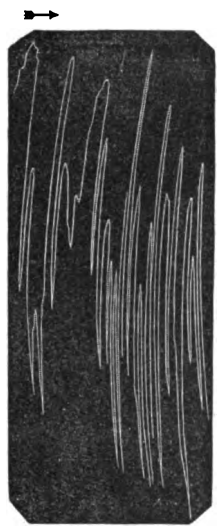


Fig. 12. — Preparato esofageo di pulcino di 10 giorni. Strato longitudinale. Temp.ª: 35° C. Il cilindro del chimografo fa un giro in 1 ora.

L'esofago di un pulcino di 10 giorni, sul quale, appena resecato, si scorgono dei vivaci movimenti di contrazione, compie anch'esso, appena introdotto nella camera umida e calda, dei movimenti ritmici molto escursivi, sopra una linea ondulata, esprimente, forse, rapide ed ampie oscillazioni del tono.

Data la frequenza maggiore di queste contrazioni ritmiche, per studiare la forma loro e le varie fasi di ciascuna di esse, bisogna imprimere al cilindro una velocità maggiore.

Dai tre tracciati, qui accanto riportati (Fig. 13), si rileva che

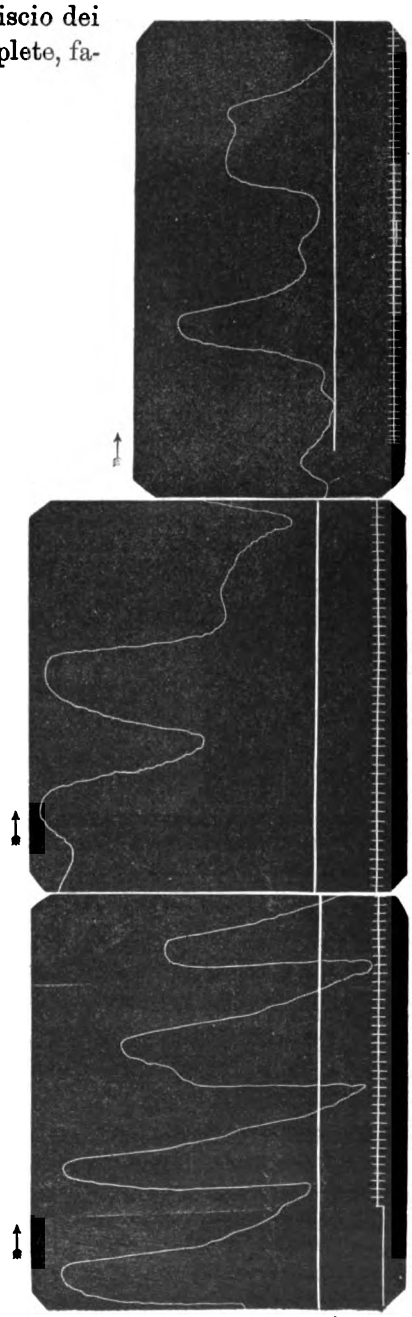


Fig. 13. — Preparato esofageo di pulcino di 10 giorni. Strato longitudinale. Varie forme di contrazioni. Temp.ª: 35° C. Tempo: 0",5.

Digitized by Google

la durata di ciascuna contrazione varia da 5" a 7", e anche l'intervallo tra le singole contrazioni è molto variabile. Quanto alla forma, esse, in generale, non presentano nulla di caratteristico: la linea ascendente, l'apice e la linea discendente sono simili a quelle osservate negli anfibi e che ritroveremo negli embrioni.

—

E passiamo allo studio della cellula muscolare embrionale, che costituisce l'oggetto principale della prima parte di questa memoria.

Nei preparati esofagei embrionali non son riuscito a registrare movimenti ritmici, prima del 15°-16° giorno di sviluppo. E a quest'epoca sono ancora talmente piccoli, che riesce difficilissima la loro registrazione col metodo da me adottato della sospensione tra due piccole pinze a pressione. È possibile che questo sistema di registrazione presenti per il preparato tolto da un embrione a quello stadio di sviluppo una resistenza tale, da mascherarne i delicatissimi movimenti. Ciò non ostante, riporterò qualche tracciato di quelli ottenuti da embrioni del 16° e del 17° giorno di sviluppo. Il seguente ottenuto dall'esofago di un embrione della fine del 16° giorno di sviluppo, rappresenta il più fortunato dei miei tentativi.

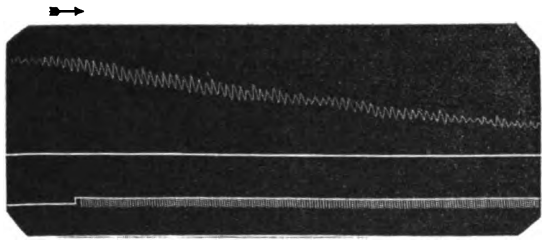


Fig. 14. — Embr. U³ (26, IV, 9 ½ am. - 12, V, 8 am) [1] Preparato esofageo, Strato longitudinale. Temp.ª 34° C. Tempo: 2"

Vi si osservano delle contrazioni ritmiche abbastanza regolari inscritte sopra una linea obliqua lentamente discendente, che, forse, è indizio della precoce stanchezza delle cellule muscolari, poichè la temperatura di 34° C, che, come vedremo, è la più utile e adatta nello studio di questi movimenti, rimase sempre costante. Il tracciato presenta la sola funzione ritmica fondamentale: non oscillazioni del tono, non contrazioni più ampie o più basse. Le con-

[1] Per indicare l'epoca dello sviluppo dell'embrione, noto, ogni volta, il giorno e l'ora in cui l'uovo fu messo nell'incubatrice (termostato di D'Arsonval regolato a 39° C), e il giorno e l'ora in cui ne fu estratto. Così i numeri di questa figura vanno interpretati: l'uovo fu messo il giorno 26 aprile, alle ore 9 ½ am. e fu tolto dall'incubatrice il giorno 12 maggio, alle ore 8 am: esso trovavasi dunque alla fine del 16° giorno d'incubazione.

Digitized by Google

trazioni si succedono con intervalli di 7″-9″, e ciascuna contrazione dura approssimativamente altrettanto; non vi sono, dunque, pause tra esse. I tracciati ottenuti da embrioni del 15° giorno, somigliano, nei tratti fondamentali, a questo; solamente, gli apici delle singole contrazioni sono più arrotondati, e la frequenza del ritmo è alquanto minore.

Al 17° giorno di sviluppo, cominciano ad apparire quelle particolarità che troveremo, poi, bene sviluppate negli stadi ulteriori. Già si nota l'effetto dello stimolo meccanico portato sull'organo, nel principio del tracciato, che presenta un'ampia curva ascendente di contrazione tonica, sulla quale si scorgono appena accennate le contrazioni ritmiche fondamentali. Questa forma del tracciato è

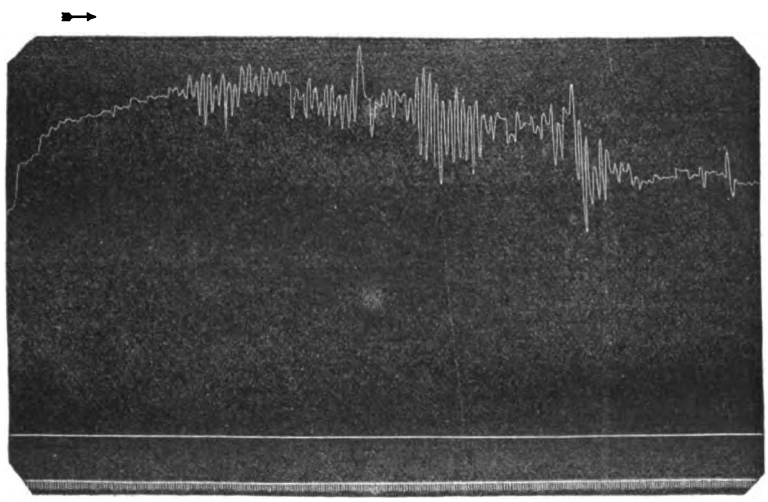


Fig. 15. — Embr. Z³ (25. VI, 9 ½ am - 12, V, 9 am) Preparato esofageo. Strato longitudinale. Temp.ª 31° C. Tempo: 2.″

quella che più frequentemente si ottiene; essa dimostra come l'eccitabilità del tessuto sia già considerevole. Pienamente d'accordo con le nostre cognizioni generali è, per altro, il fatto che il preparato esofageo, durante questa fase iniziale, in cui si trova in uno stato di contrazione tonica crescente, una specie di tetano del tono, non è in grado di eseguire contrazioni ritmiche molto escursive. Più tardi, risolvendosi il tono, compariscono le ampie contrazioni ritmiche. Ma talora il medesimo fatto si verifica anche se la curva descritta dal preparato, dopo aver raggiunto una certa altezza, vi rimane, senza mai abbassarsi verso l'ascissa. In questi casi, che occorrono tanto spesso quanto gli altri, bisogna ammettere che la diminuzione o la scomparsa delle contrazioni fondamentali sul tratto ascendente dell'ampia curva tonica sian dovute a un'inibizione, causata direttamente dallo stimolo meccanico intenso che il tessuto

Digitized by Google

muscolare ha subito durante la sua preparazione. Gli stimoli meccanici, che sono tra i più efficaci per i tessuti a cellule muscolari, possono, dunque, agire inibendo la funzione fondamentale, e non tutto dev'essere imputato alla diminuzione del margine di contrattilità del preparato, mentre si trova nella fase di contrazione tonica.

Il tracciato normale presenta tre ordini di curve: le prime corrispondenti al ritmo fondamentale, le seconde esprimenti più rapide,

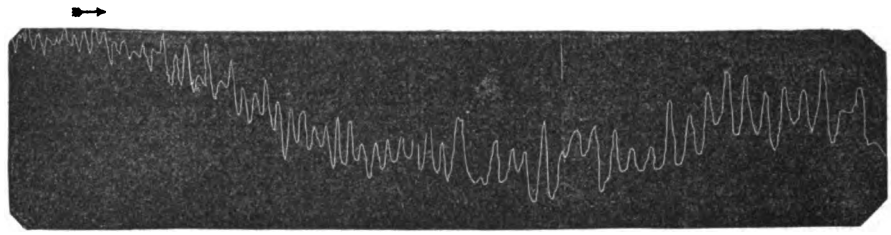


Fig. 16. — Embr. Z^3 (continuaz. del tracciato precedente). Temp.ª: 34° C. Identica velocità del cilindro.

e le ultime, molto ampie oscillazioni del tono. Queste oscillazioni più ampie si osservano più raramente, ed io non ho ancora prove sufficienti per ritenerle normali, vale a dire, dovute, come sembra probabile per le seconde e come vedremo meglio in seguito, a oscillazioni automatiche, positive e negative, del movimento nutritivo nell'interno del tessuto. Vero è che il Fano, (88 a) negli atri della tartaruga, le osservò talora accanto alle oscillazioni del tono di primo ordine; ma anche in quell'organo sono infinitamente più rare delle altre. Per ciò che riguarda l'esofago, se s'interpreta la prima grande oscillazione come dovuta alla contrazione tonica d'origine irritativa, che poi man mano si risolve, dopo o non se ne presentano più, o quando compariscono, almeno nei casi da me osservati sinora, sono da imputare ad aumenti e diminuzioni della temperatura nella camera umida, avvenuti accidentalmente o provocati. Solamente nel preparato esofageo dell'embrione Z^3, i cui tracciati sono stati riportati sopra, le ampie oscillazioni verificatesi verso la fine, sembrarono indipendenti da tali modificazioni della temperatura. Se non che, v'è un altro fenomeno, dipendente dalle modificazioni della temperatura, di cui parleremo in seguito, e che può rendere avvisato l'osservatore, a questo proposito; ed è, che le contrazioni fondamentali, abbassandosi notevolmente la temperatura, diventano più lente. Ora nel tracciato della fig. 16 si nota che le contrazioni del tratto ascendente dell'ampia ondulazione sono più lente di quelle iscritte sul tratto discendente: il che rende verisimile che anche quelle oscillazioni non furono spontanee.

Un esempio di ampie oscillazioni del tono provocate sperimentalmente, modificando la temperatura della camera umida, l'ho ot-

Digitized by Google

tenuto dall'embrione T.[3] (Ved. Tav. I, Fig. 1). Lo studio di questo tracciato sarà fatto, quando si tratterà dell'influenza della temperatura. Ma sin d'ora si può dire che le temperature alte (37°-40° C) diminuiscono, le temperature basse (32°-35°) aumentano il tono delle cellule muscolari; onde si può, a volontà, ottenere un lungo tracciato che presenti le dette ampie oscillazioni.

È al 18° o 19° o 20° giorno di sviluppo che si ottengono i migliori tracciati da una striscia longitudinale di esofago, simili a quelli dati dal pulcino. Le oscillazioni di secondo ordine sono evidentissime, e si succedono con grande regolarità. Le contrazioni ritmiche fondamentali sono più alte e più frequenti. Non sarà inu-

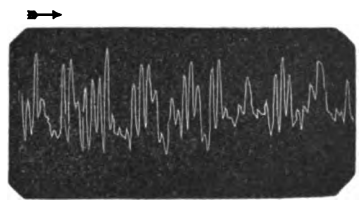


Fig. 17. — Embr. S3 (22, IV, 9 ½ am - 10, V, 1 ½ pm). Preparato esofageo. Strato longitudinale. Temp.ª: 32,° 5 C. Il cilindro fa un giro in 1 ora.

tile fare qui uno studio accurato delle une e delle altre, e stabilire un confronto fra queste oscillazioni del tono e quelle che presentano gli atri del cuore.

1. Per lo più, il passaggio dalla fase negativa alla positiva di ciascuna oscillazione di secondo ordine, nel tessuto di cellule muscolari, si fa per una o più contrazioni fondamentali, più o meno

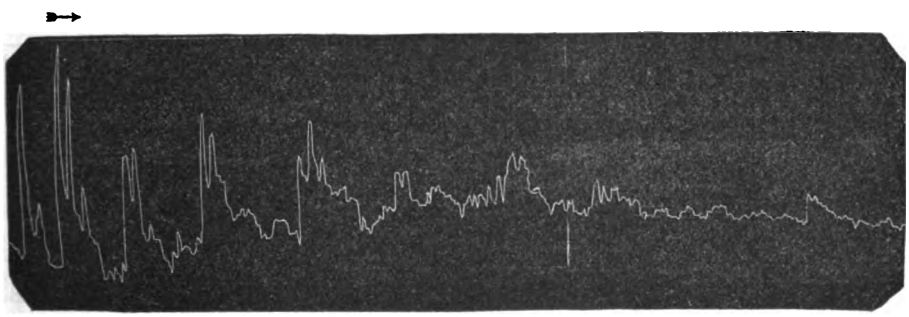


Fig. 18. — Embr. B3 (15, IV, 12 m. - 5, V, 2 pm). Preparato esofageo. Strato longitudinale. Parte terminale del tracciato. Temp.ª: 33°, 5 C. Velocità minima del cilindro.

ampie; e non esiste o la diminuzione progressiva in altezza delle contrazioni succedentisi lungo la linea ascendente dell'oscillazione, come nell'atrio di tartaruga, o il passaggio dall'una all'altra fase senza alcuna modificazione di ampiezza delle singole contrazioni, come accade nell'atrio degli anfibi.

Digitized by Google

2. Durante la fase positiva dell'oscillazione, gli atri di tartaruga presentano, quasi sempre, più basse le contrazioni fondamentali; e il Fano (88 a) interpretava questo fatto, dicendo che in questa fase dell' oscillazione il margine di contrattilità del preparato era naturalmente minore. Nè gli atri degli anfibi, pieni o vuoti di sangue, nè il tessuto muscolare esofageo presentano un simile fenomeno. In quest' ultimo si scorge propriamente il contrario di ciò che fu osservato dal Fano: le contrazioni fondamentali più ampie insorgono nella fase positiva dell' oscillazione, quasi costantemente; e il fenomeno può andar tant' oltre, specialmente nel periodo di esaurimento, che le contrazioni fondamentali si presentino solamente nella fase positiva, mentre la negativa è segnata da una linea quasi del tutto priva di contrazioni ritmiche, (Ved. Tav. I, Fig. 2 e 4).

Tuttavia è dato osservare, in alcuni casi, specialmente quando le contrazioni fondamentali sono piccole, che in tutta l'estensione di una o più oscillazioni l'altezza delle contrazioni rimanga approssimativamente uguale. Ma di ciò mi sono occupato (88 c) più estesamente in altra occasione.

3. Le oscillazioni del tono, come negli atri, persistono per un certo tempo dopo che la funzione ritmica fondamentale o è scomparsa o è ridotta a tal punto, da essere appena apprezzabile (Ved. Fig. 18 e Tav. I, Fig. 2 e 3).

4. La temperatura più conveniente per osservarle è quella di 33°-34° C; ma le temperature più alte non le fanno scomparire, come negli atri; ciò che del resto non può far maraviglia se si pensa alla diversità degli animali.

5. È noto come il Fano (88 b) sperimentò l'influenza di vari alcaloidi sulle oscillazioni del tono atriale, e come da quelle ricerche fu indotto a stabilire un' indipendenza assoluta tra la funzione ritmica e le oscillazioni del tono, indipendenza dimostrata anche dagli effetti della stimolazione del vago. Dopo che ebbi occasione di riscontrare in modo tipico queste oscillazioni anche negli atri degli anfibi, volli sperimentare l'azione di altre sostanze non sperimentate dal Fano, come i sali potassici, il cloroformio, la cocaina, la morfina, etc. Citerò i sali potassici, i quali, adoperati in quantità tale da abolire quasi interamente le contrazioni ritmiche, non modificano affatto le oscillazioni del tono. Lo stesso fenomeno ho potuto osservare nel tessuto muscolare esofageo degli embrioni di pollo. Come si vede dalla fig. 19 qui annessa, dopo una rapida elevazione della curva, cosa di cui mi occuperò in seguito, essa si riabbassa e presenta solamente le oscillazioni del tono, mentre le contrazioni ritmiche sono scomparse. Riconosco che non è agevole spiegare quest' azione dei sali potassici. Giacchè, si dirà, se le oscillazioni del tono sono una funzione d' origine muscolare, come

Digitized by Google

mai possono resistere più delle contrazioni ritmiche a un veleno eminentemente muscolare?

Egli è che la così detta oscillazione del tono non è un fenomeno di contrazione, svolgentesi nella sostanza birefrangente, vale a dire

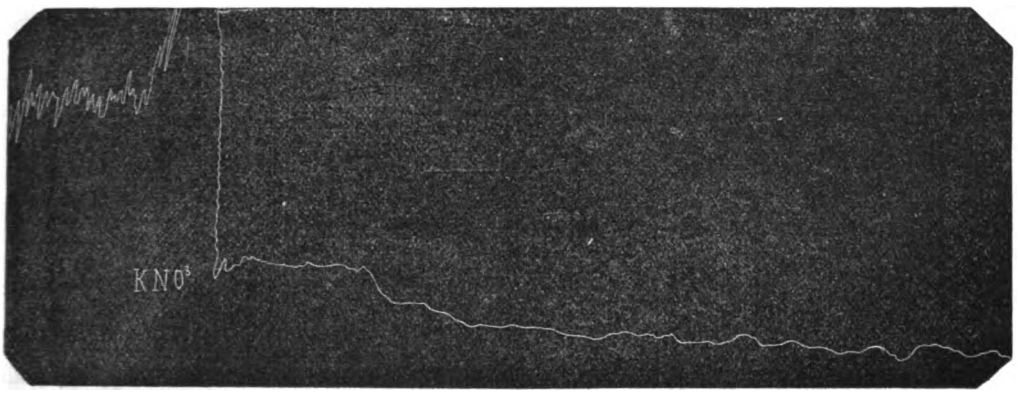


Fig. 19. — Embr. Q3. (22, IV, 9½ am. - 11, V, 10 am) Preparato esofageo. Strato longitudinale. Nel punto in cui è scritto KNO^3, si fanno cadere sul preparato alcune goccie di soluzione 1,5 % di KNO^3. Temp.ª: 33° C.

nelle fibrille muscolari della miocellula. Molto probabilmente essa è analoga ai lenti movimenti ritmici amiboidi, e si svolge nella parte sarcoplasmatica della cellula muscolare, che, come parte meno differenziata, avrebbe anche una resistenza maggiore a certi veleni. (88 c).

È per ciò che noi riscontriamo tali movimenti ritmici assai lenti, accanto agli altri più rapidi, o nelle cellule muscolari o nelle cellule miocardiche meno differenziate e più ricche di sarcoplasma dell'atrio, mentre essi mancano negli elementi muscolari più evoluti, in cui la parte muscolare propriamente detta è più sviluppata. Anche l'oscillazione del tono sarebbe dunque una contrazione, ma del sarcoplasma; e sarebbe anzi la vera contrazione fondamentale automatica, sulla quale insorgono le contrazioni ritmiche più rapide, che si compiono per opera della sostanza fibrillare.

D'altra parte, i sali potassici, in piccola dose, non devono passare per veleni protoplasmatici, come il cloroformio, la cocaina, etc., che distruggono o alterano profondamente la normale aggregazione del protoplasma vivente. In dosi medie, possono arrestare la funzione più evoluta, più differenziata dell'elemento morfologico, e lasciarne intatta qualche altra più elementare; la quale, a sua volta, sarebbe completamente abolita dalle dosi massime.

—

Digitized by Google

Le cellule muscolari disposte circolarmente dell'esofago embrionale di pollo presentano un ritmo alquanto diverso. Riporterò qui

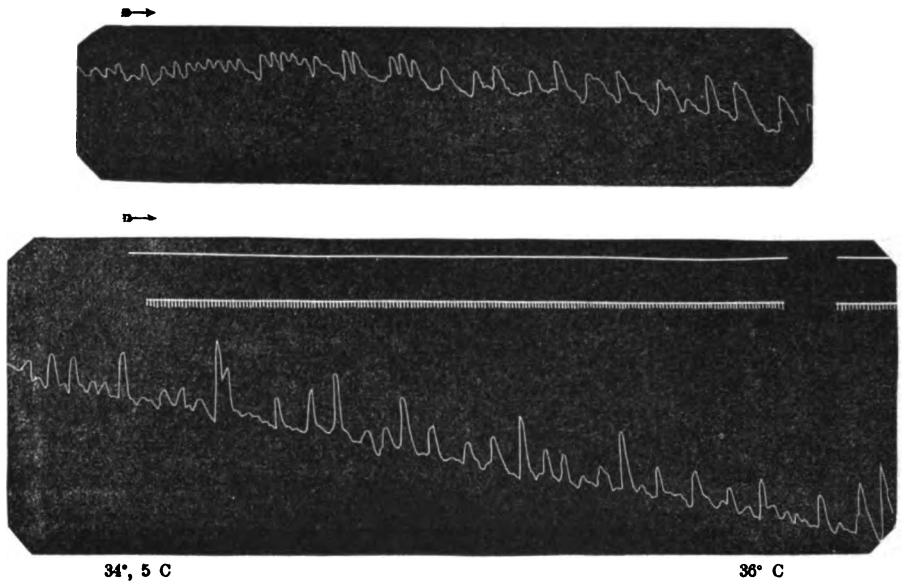


Fig. 20. — Embr. G3. (17. IV, 10½ am. - 6. V, 2 pm.). Preparato esofageo. Strato circolare del segmento inferiore dell'esofago. Movimenti ritmici. Temp.ª: in principio 34°, 5 C., in seguito 36° C. Tempo: 2″.
— Embr. L4. (25, IV, 9½ am. - 14. V, 11 am) Preparato esofageo. Strato circolare del segmento medio dell'esofago. Temp.ª: 34°, 5 C.

due soli esempi, dai quali si vede che le contrazioni si succedono con una frequenza molto minore di quella osservata nelle cellule longitudinali, ed hanno una forma più ampia, un decorso più lento. Si vede qualche contrazione dicrota, tricrota, altre aventi un piccolo sollevamento anacroto, e uno o più sollevamenti catacroti nel tratto inferiore della linea diastolica, che è molto allungata. Le singole contrazioni acquistano così, talora, un aspetto molto simile alle curve sfigmiche.

Differenze analoghe osservammo a proposito dei due strati muscolari dell'esofago di anfibi; sicchè si può credere che esse siano l'espressione di proprietà funzionali particolari delle cellule disposte longitudinalmente in confronto di quelle che hanno una direzione trasversale. Forse l'antagonismo loro fisiologico trova riscontro in queste ed altre differenze, che verremo esponendo. Eppure istologicamente non ancora furono in alcun modo differenziate le une dalle altre.

A giudicare però dalla forma delle contrazioni, più ampie, più toniche, direi quasi, nelle cellule circolari, dalla minor loro frequenza e dalla velocità del decorso; e, d'altra parte, tenendo conto di ciò che si conosce in proposito delle fibre muscolari, si potrebbe quasi

Digitized by Google

prevedere che ricerche molto delicate porterebbero, molto probabilmente, a trovare le cellule circolari (dell'esofago) più ricche di sarcoplasma delle longitudinali, e a classificare anche le miocellule in più e meno ricche di sarcoplasma, in rosse e bianche, torbide e chiare, come fu fatto per le fibre muscolari.

Qualche anno addietro si cominciò a credere di aver trovato delle proprietà fisiologiche differenti dei due strati circolare e longitudinale del tubo intestinale. Già lo Schillbach, [61] nel 1887, aveva osservato che, eccitando quest' organo con la corrente costante, si ottiene non solamente al catode una contrazione localizzata all'egresso della corrente, ma anche all'anode si verifica una contrazione locale più forte, che, pochi secondi dopo, passa in un'intensa contrazione peristaltica.

Più recentemente, Biedermann e Simchowitz [52] credettero di avere osservato una differenza fondamentale tra le cellule muscolari longitudinali e circolari del tubo intestinale, in quanto che le prime si conformerebbero alla legge di Pflüger dell'eccitazione catodica di chiusura, mentre nelle circolari avverrebbe, al contrario, un'eccitazione anodica di apertura.

Questo fatto, di poter eccitare con l'anode le cellule circolari e col catode le longitudinali, equivarrebbe a poter separare, mediante l'eccitazione unipolare, fisiologicamente, due ordini di cellule muscolari, aventi funzione antagonistica, ma struttura, per quanto ne sappiamo finora, non dissimile.

Il fatto dell'eccitazione anodica delle cellule circolari fu osservato più tardi anche da Hillel Jofé, [62] ma questi lo spiegò, ammettendo che, nelle cellule muscolari come nelle fibre e nei nervi, tanto l'anode quanto il catode agiscono eccitando, sebbene non ugualmente.

Senonchè, ricerche ulteriori fatte dal Fürst, [63] sotto la guida del Biedermann, sul tubo musculo-cutaneno della sanguisuga e del lombrico, e dallo stesso Biedermann [53] sui muscoli longitudinali e circolari dell'*Holothuria Poli* e della *Synapta*, e sui muscoli dell'apparato masticatorio dell'*Echinus esculentus*, hanno dimostrato, che nelle prime affermazioni dell'A. vi era un errore d'osservazione, e che tanto gli strati antagonistici dell'intestino dei mammiferi, come i muscoli longitudinali e circolari del corpo di quegl'invertebrati, seguono tutti la legge di Pflüger. Rimangono, dunque, per ora solamente le differenze da me osservate nella forma e frequenza del ritmo, e nella forma e durata delle singole contrazioni, che non possono avere alcun rapporto con i centri nervosi locali, analogamente alle differenze descritte nella forma e nel decorso delle curve di contrazione dei muscoli « striati » rossi e bianchi o torbidi e chiari.

Digitized by Google

2. INFLUENZA DELLA TEMPERATURA SULLE CELLULE MUSCOLARI.

Per brevità, tralascio di riportare le osservazioni fatte in altri animali che non siano gli embrioni di pollo.

Gli effetti delle variazioni di temperatura sul tessuto a cellule muscolari sono differenti a seconda della rapidità con cui hanno luogo e del grado di temperatura cui normalmente il tessuto è esposto e al quale, per così dire, la sua funzionalità è adattata.

Variazioni rapide di temperatura agiscono come stimoli efficacissimi e inducono intense contrazioni, onde i muscoli « lisci » furon detti *termosistaltici*, mentre i muscoli « striati », quasi ineccitabili dal calore, si chiamarono *atermosistaltici*. Variazioni lente e graduali agiscono principalmente sul tono generale di quei muscoli, accorciandoli o allungandoli. Questo doppio effetto, e la natura dell'animale in esperimento (omotermo o eterotermo), e finalmente il grado attuale di temperatura e lo stato iniziale di tonicità del preparato muscolare, nel momento in cui l'agente termico comincia a spiegare la sua influenza, rendono sufficiente ragione dei risultati poco concordanti ottenuti dai vari osservatori (54, 51, 49 etc.).

Quando, poi, come nei nostri casi, il preparato muscolare presenta dei movimenti automatici, è necessario studiare l'influenza della temperatura anche su questi. Perchè il tracciato abbia un decorso costantemente parallelo all'ascissa, la temperatura più conveniente della camera umida, in cui è introdotto il preparato esofageo embrionale, è quella di 33°-34° C. Se si espone il preparato a temperature superiori sin da principio, o se si aumenta gradatamente la temperatura oltre 34°-35° C, si vede il tracciato avvicinarsi lentamente all'ascissa, descrivendo una linea obliqua, la quale forma con l'ascissa un angolo molto acuto. L'abbassamento è progressivo sino a che lo permetta la lunghezza del preparato.

Durante questa notevole diminuzione del tono generale, se la temperatura rimane entro i limiti fisiologici, la funzione ritmica rimane inalterata. Quest'influenza della temperatura sul tono del tessuto di cellule muscolari è dimostrata anche meglio dal fatto, che il miglior mezzo per risolvere presto la contrazione tonica iniziale descritta sopra è quello di elevare un po' la temperatura della camera umida.

Dissi già che possiamo artificialmente ottenere ampie oscillazioni del tono, elevando ed abbassando la temperatura dell'ambiente

Digitized by Google

in cui si trova il preparato. Le basse temperature, come gli stimoli meccanici, agiscono eccitando il tono delle cellule muscolari, le alte temperature, come alcuni veleni, che studieremo in seguito, abbassandolo.

La temperatura ha, inoltre, un'influenza notevole sulla sopravvivenza del preparato muscolare; e certamente sulla sua eccitabilità. È noto che nelle ricerche sugli organi a cellule muscolari, quando un pezzo dell' organo o l' organo intero dev' esser conservato fuori dell' organismo, fino al momento di farlo servire all'esperienza, è conveniente conservarlo ad una temperatura bassa, anche se appartiene ad animale omotermo. Come è riscaldato, esso riprende tosto a funzionare vivacemente. Per ciò, in questo mio studio sul tessuto muscolare esofageo, ho sempre aperto l' uovo e l'embrione e preparato la striscia esofagea alla temperatura dell'ambiente, senza servirmi di quelle precauzioni, che, come vedremo, sono indispensabili nello studio del cuore. Del resto, che a temperature alte (38°-39° C) anche la durata della funzione ritmica sia più breve che alla temperatura di 33°-34° C, è un fatto che ho osservato costantemente. Se, però, si lascia l' embrione fuor dell' uovo, per oltre un' ora, alla temperatura dell'ambiente, e quindi si prepara la striscia esofagea e la si mette nella camera umida a temperatura conveniente, si osserva che essa molto tardi comincia a contrarsi, e le contrazioni che presenta sono assai poco escursive e regolari.

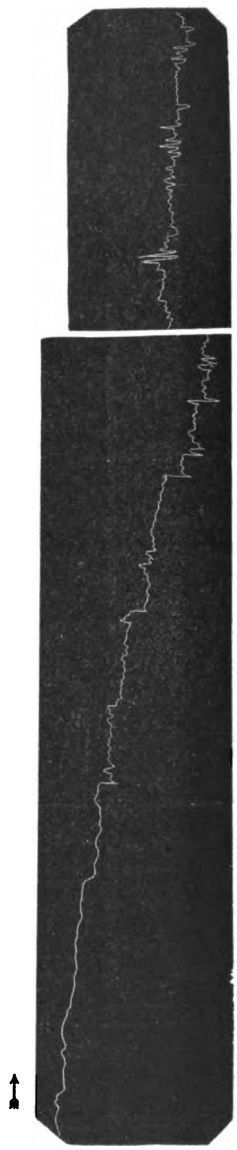


Fig. 21. — Emb. A⁴ (25. IV. 9½ am - 13. V. 9½ am) Preparato esofageo rimasto alla temperatura dell' ambiente (18°. 5 C) per un' ora, e poi introdotto nella camera umida alla temperatura di 36°-38° C. I primi movimenti assai deboli cominciarono circa 20 minuti dopo.

Ma un' influenza ancora più evidente esercita la temperatura sulla forma delle singole contrazioni ritmiche. Quando la temperatura si eleva, esse diventano più frequenti e meno escursive. Il contrario ha luogo, quando la temperatura si abbassa a 32°-31° C. In questo caso, non solo diminuisce molto la frequenza, ma aumenta, si direbbe in proporzione, l' ampiezza delle contrazioni, che assumono una forma e un decorso generali, quali

Digitized by Google

abbiamo veduto essere caratteristici delle cellule muscolari esofagee degli anfibi. Tale modificazione della forma delle singole contrazioni si osserva evidente nella fig. 1 della Tav. I, e nella fig. 22: in entrambe si vede come il preparato, dopo essere stato esposto per qualche minuto alla temperatura di 31°-32° C, rallenta la frequenza

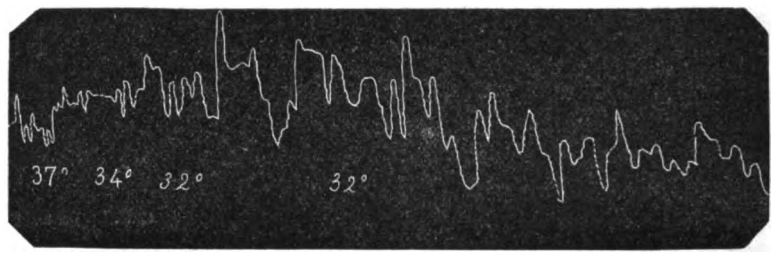


Fig. 22. — Embr. Z³ (25. IV, 9 ½ am - 12, V, 11 ¾ am) Preparato esofageo. Strato longitudinale. Influenza della temperatura. Il cilindro fa un giro in 1 ora.

del ritmo, mentre ciascuna contrazione prende una forma simile a quella osservata negli anfibi. Noi possiamo, dunque, artificialmente trasformare un preparato esofageo di animale omotermo in uno di animale eterotermo, mediante il raffreddamento.

Le cellule circolari si comportano allo stesso modo, anche se appartenenti a embrione molto giovane (Ved. fig. 23).

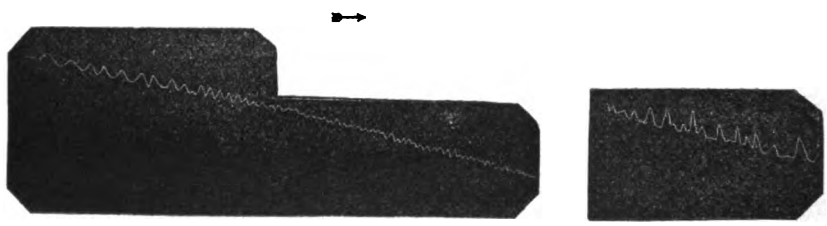


Fig. 23. — Embr. I³ (18, IV, 9 am - 5, V, 2 pm). Preparato esofageo. Strato circolare del segmento medio. Influenza della temperatura. Il cilindro fa 1 giro in 1 ora

3. INFLUENZA DI ALCUNI VELENI SULLE CELLULE MUSCOLARI ESOFAGEE.

Sul tessuto muscolare esofageo embrionale ho sperimentato solamente l'azione dei sali di potassio. Poichè dell'azione delle sostanze tossiche sopra le cellule muscolari di animale adulto non si sa nulla finora, ho creduto più utile cominciare questo studio, negli

Digitized by Google

anfibi; ma essendo tali ricerche estranee al mio argomento, ne darò qui solamente alcuni resultati più salienti.

Ho sperimentato innanzi tutto l'azione della morfina. Secondo il Bernstein, [58] « in tutti questi muscoli è difficile escludere l'influenza degli apparati nervosi interamente, » e sembra che si possa paralizzarli mediante questo veleno. Per me ha un'importanza fondamentale la questione, che discuterò in seguito, se il ritmo osservato nei preparati esofagei è d'origine nervosa o muscolare. Però non ho potuto ancora dedicare tutta la mia attenzione a questa ricerca; onde i risultati ottenuti finora, che mi limito ad annunziare semplicemente, vanno considerati come non definitivi, e da riferirsi solamente agli anfibi sottoposti all'esperimento durante la stagione primaverile.

Bisogna, innanzi tutto, ricordare, che la morfina agisce anche sugli elementi muscolari, come sopra ogni protoplasma vivente, e che noi dobbiamo per ciò graduarne in modo le soluzioni da poter supporre che a una certa concentrazione ne sian colpite principalmente gli elementi nervosi, e punto o poco le cellule muscolari.

Per l'atropina, si ammette che essa sia il miglior mezzo che si possegga per abolire la funzione degli apparati gangliari periferici; e della cocaina non si deve dimenticare l'azione eccitante e paralizzante sui protoplasmi viventi (Albertoni, [67]), a seconda della dose e della durata dell'azione.

Ora io dirò, che in seguito all'azione ripetuta dell'atropina, in soluzione 2, 5 $^0/_{00}$, un preparato esofageo fresco di rana o di rospo adulti, dapprima abbassa il suo tono e si contrae meno fortemente, ma dopo un intervallo più o meno lungo, presenta delle contrazioni ritmiche più ampie delle precedenti e di una regolarità tale, che io non ho mai ottenuto di simili.

La cocaina (2 $^0/_0$), dopo avere enormemente elevato il tono, paralizza subito e definitivamente il preparato.

In seguito all'azione della morfina (0, 5 - 1, 0 $^0/_0$), le cellule muscolari dell'esofago, senza presentare modificazioni considerevoli del tono, non cessano di presentare contrazioni perfettamente ritmiche, per lunghissimo tempo; ma esse diventano man mano sempre meno alte e più allungate, finchè raggiungono una lunghezza veramente enorme. A vederle si direbbe che la cellula compia quelle contrazioni come *sonnecchiando*. Noi vediamo in ciò l'azione della morfina sulla cellula muscolare; mentre la permanenza del ritmo regolarissimo, ci dimostra la sua indipendenza dagli apparati gangliari esofagei.

È questo il risultato generale che mi preme per ora di ricordare; tutto ciò che riguarda la tossicologia del tessuto di cellule muscolari troverà posto in un'altra prossima pubblicazione.

Digitized by Google

L'azione dei sali potassici, come si vede nettamente dalla figura sottostante, è tale che, in piccola dose aumentano il tono delle

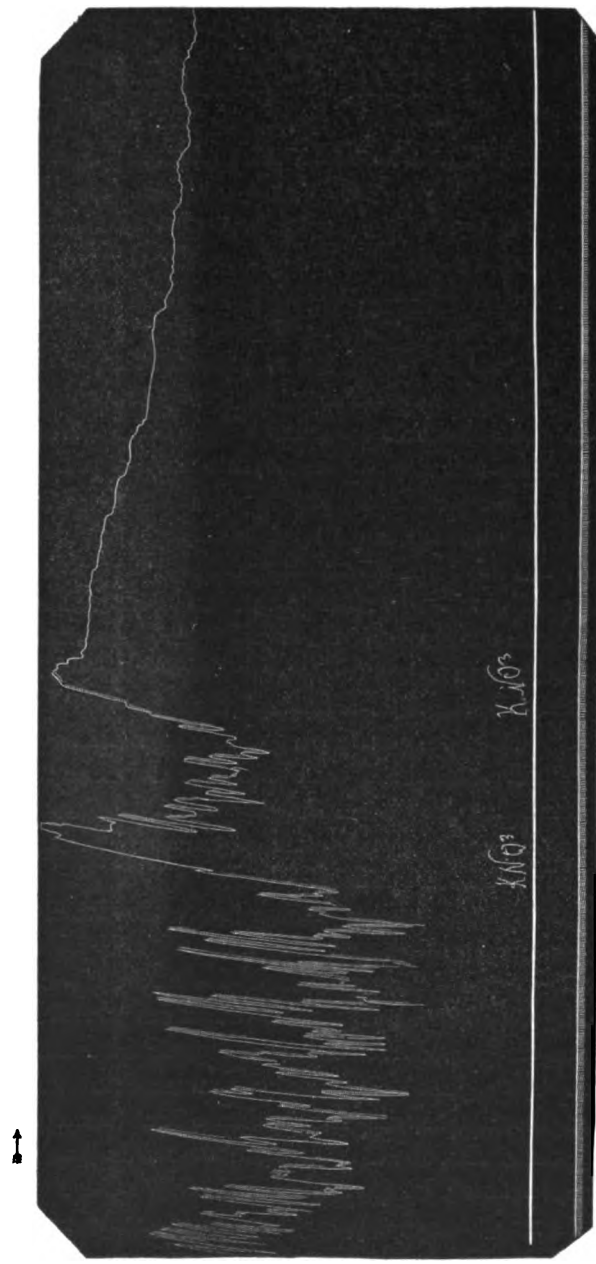


Fig. 24. — Embr. R³ (22, IV, 9½ am - 11, V, 10 am) Preparato esofageo. Strato longitudinale. Azione di una soluzione 1,5% di KNO3. Temp.ª: 35° C. Tempo: 2'.

cellule muscolari embrionali, senza ancora abolire il ritmo fondamentale; ma, in dose di poco superiore, all'aumento del tono segue l'abolizione completa delle contrazioni ritmiche. In seguito la con-

Digitized by Google

trazione tonica si vien risolvendo, e allora ricompariscono le oscillazioni del tono, che, come dissi altrove, non sono abolite dai sali potassici aggiunti in piccola quantità, mentre non ricompariscono più mai le contrazioni ritmiche. Da questo modo di comportarsi dei sali potassici, ci sembra si possa dedurre che i medesimi, in quantità discreta, sono già potenti veleni della sostanza contrattile delle miocellule, alla quale dobbiamo attribuire le contrazioni rapide, mentre non alterano il sarcoplasma cellulare, che, secondo il nostro modo di vedere, è la sede delle contrazioni più lente, ma anche ritmiche, alle quali non si potrebbe negare una grande somiglianza con le oscillazioni del tono descritte dal Fano.

4. DURATA DELLA FUNZIONE RITMICA.

I preparati esofagei di animali eterotermi, se mantenuti in buone condizioni, possono continuare a funzionare per giorni interi; e, come ebbi qua e là occasione di ricordare, la funzione più regolare, se non più energica, si verifica sempre nella seconda metà del suo decorso. Io non ho determinato precisamente quanto tempo un simile preparato possa sopravvivere; ma posso dire che uno di rana si contraeva ancora ritmicamente circa 48 ore dopo ch'era stato introdotto nell' apparecchio.

I preparati esofagei embrionali sopravvivono molto meno, e, come dissi, vi influisce molto la temperatura, cui sono esposti sin da principio. In generale non presentano più una funzione ritmica energica e regolare dopo 60-80 minuti primi, se appartengono ad embrioni del 19°-20° giorno d'incubazione, e dopo 22-35 minuti primi, se più giovani.

Ma anche questi dati non rappresentano la durata precisa della loro funzione. A seconda delle condizioni, possono continuare a funzionare più o meno a lungo.

5. CURVA DI CONTRAZIONE DEL TESSUTO DI CELLULE MUSCOLARI.

ECCITAZIONI ELETTRICHE.

Il primo che abbia registrato una vera curva di contrazione d'un preparato fatto di cellule muscolari disposte longitudinalmente, e in buone condizioni d'esperimento, è stato il Sertoli, [49] il cui

Digitized by Google

pregevole lavoro del 1882 non è stato apprezzato abbastanza dai più strenui cultori di questo genere di studi, quali il Biedermann, il Bernstein, etc.

Ingiustamente, dunque, si attribuisce al Morgen [95], discepolo del Bernstein, il primo tentativo di avere registrato graficamente la contrazione di un anello resecato dallo stomaco di rana, teso tra due piccoli uncini, e liberato o no dalla sua mucosa. Le differenze osservate dal Morgen tra il preparato genuino e quello liberato dalla mucosa (il primo rispondeva con una contrazione tanto allo stimolo di chiusura come a quello d'apertura d'una corrente costante, il secondo solamente allo stimolo di apertura), devono, probabilmente, come osserva il Biedermann, [1] essere imputate all'irritazione meccanica del preparato e alla contrattura che ne consegue, non alla presenza, nel primo caso, degli elementi gangliari; poichè si sa che il tessuto muscolare « liscio » risponde con una contrazione d'apertura molto più forte di quella di chiusura fintanto che trovasi in uno stato di contrazione tonica (Biedermann), mentre, se è rilassato, risponde più intensamente ad una eccitazione di chiusura.

Quanto alla forma e alla durata delle singole fasi della curva, il Biedermann [1] così si esprime, citando il lavoro del Morgen: « Dopo un tempo latente molto lungo (per lo più di parecchi secondi), la contrazione si eleva lentamente, così che per lo più solo dopo $^1/_2$ minuto aveva raggiunto il suo massimo. Quindi comincia subito il rilassamento, che si compie ugualmente lento o ancor più lento ».

Non ostante le osservazioni del Morgen, il Bernstein [58] dice che: « una semplice curva di contrazione non è stata ancora ottenuta da fibre liscie ». Infatti, la curva ottenuta dal Morgen (che io non ho potuto vedere nell'originale) non poteva considerarsi che come una risultante delle contrazioni di fibre decorrenti in varie direzioni, e che potevano simultaneamente agire sulla leva scrivente. L'errore è dunque nella scelta del preparato muscolare: tanto lo stomaco, come la vescica di rana scelta dal Capparelli [56] e dallo Schultz, [55] le cui osservazioni finora sono solamente annunziate, sono organi cavi, i cui strati muscolari s'intrecciano e decorrono in varie direzioni non precisamente determinabili.

I soli preparati muscolari, finora studiati, ed esenti di questo difetto sono: il muscolo retrattore della verga, adoperato dal Sertoli (per quanto riguarda sole cellule longitudinali) e le strisce esofagee, di cui io mi sono servito per lo studio delle cellule longitudinali e circolari. Infatti la curva di contrazione registrata dal Sertoli somiglia interamente a quelle ottenute da me.

Lo stimolo da me adoperato, in queste prime esperienze, è stato sempre o uno stimolo doppio di chiusura e apertura di corrente

Digitized by Google

indotta, succedentisi così rapidamente che sul tracciato appariscono come un solo stimolo, o uno stimolo unico d'apertura, anche di corrente indotta e di mediocre intensità.[1] Il maggior numero delle curve di contrazione della Tav. II e le curve tetaniche della medesima, furono ottenute col doppio stimolo; tutte le misurazioni di tempo latente e di velocità di trasmissione dell'onda d'eccitazione furono in vece eseguite mediante lo stimolo unico d'apertura. Questi stimoli riuscirono sempre più che sufficienti; e in ciò mi sembra consista una prima particolarità notevole delle cellule muscolari esofagee; almeno, finchè vale la dottrina, oggi dominante, che le correnti indotte non stimolino le cellule muscolari cosí intensamente come la chiusura e l'apertura d'una corrente costante (Fick, Biedermann). Le ricerche sul tessuto di cellule muscolari dell'esofago di anfibi e uccelli eseguite con stimoli di corrente costante e mediante l'eccitazione uni-obipolare, formeranno oggetto di un'altra pubblicazione.

In questa prima, che può essere considerata come un'introduzione all'elettro-fisiologia del tessuto di cellule muscolari m'occuperò solamente della curva di contrazione semplice, della curva tetanica, del tempo latente, etc. Noto una volta per sempre che, in tutte le ricerche, il peso che sopracaricava la leva era uguale a 1 gr.

—

La curva di contrazione risulta: d'un tratto parallelo all'ascissa, corrispondente al periodo d'eccitazione latente. Segue la fase d'energia crescente, durante la quale la curva si solleva relativamente rapida, descrivendo una linea poco inclinata sull'ascissa, e, in seguito, monta, con velocità sempre minore, verso l'apice. Sul modo come s'inizia questa fase par che abbia molta influenza la natura dello stimolo. Se il preparato è eccitato con uno stimolo unico d'apertura, la curva si solleva lentamente, poi si accelera e, in fine nuovamente si rallenta, prima di raggiungere l'estremità apicale. (Ved. Tav. II, fig. 9, 10; Tav. IV, fig. 3; e fig. 25, in seguito). Se invece si adopera uno stimolo di chiusura, e più ancora uno stimolo doppio di chiusura e aperture, la curva monta con velocità assai grande, per rallentarsi solamente in seguito. Ho accennato a questa diffe-

[1] Come sorgente di elettricità, ho adoperato in queste e in tutte le successive esperienze, il circuito a bassa tensione, esistente in questo laboratorio, composto di 6 accumulatori Tudor, e messo in azione da un inseritore a mano. Mi son servito sempre (salvo casi eccezionali) di due di questi accumulatori, aventi ciascuno una tensione = 1, 9, tanto per lo stimolo, come per mettere in movimento il diapason o l'interruttore di Kronecker.

Digitized by Google

renza, unicamente per chiarire il diverso aspetto delle curve contenute nella Tav. II; ma non posso, per ora, insistervi oltre.

La parte più alta della curva rarissimamente presenta un vero apice: ciò si osserva qualche volta nella prima contrazione del preparato freschissimo, specialmente di pulcino; ma il preparato embrionale non lo presenta mai. In vece, esiste quasi sempre una specie di altipiano, più o meno leggermente incurvato ai due estremi, per lo più breve, e solo raramente più lungo. La lunghezza di questa specie di altipiano sistolico è in stretta dipendenza della durata dell'intera contrazione: breve nelle contrazioni più rapide, lungo in quelle molto lente.

Segue la fase d'energia decrescente, la più lenta di tutte, durante la quale la curva s'abbassa dapprima lentamente, poi presenta una certa accelerazione, per rallentarsi di nuovo straordinariamente nel tratto terminale. Spesso la curva non ritorna all'ascissa che dopo lunghissimo tempo.

La forma generale della contrazione delle cellule muscolari dipende, naturalmente, dalla durata delle varie fasi della contrazione. Entrambe sono variabilissime; e specialmente da un tessuto di animale omotermo è quasi impossibile ottenere due curve successive che si somiglino.

Ma le curve di contrazione del tessuto di cellule muscolari differiscono non solamente da una classe all'altra; ma non vi sono probabilmente due organi dello stesso animale le cui curve di contrazione si somiglino. Se io paragono la curva registrata dal Sertoli (una sola), con quelle ottenute da invertebrati, e con le mie numerose, che mi hanno fornito organi differenti di Anguilla, esofago di pulcino, di embrione di pollo, di anfibi etc., trovo che si può ritenere queste differenze, non come accidentali, ma come dovute alla specificità funzionale dell'organo cui il preparato muscolare appartiene.

Tali differenze riguardano principalmente la durata complessiva della contrazione, o anche, ma più raramente, le singole fasi di essa.

Onde, se noi imprimessimo al cilindro, su cui facciamo scrivere il preparato, una velocità proporzionale alla durata della sua contrazione, dovremmo avere curve molto approssimativamente simili tra loro. In altre parole, da una parte le cellule muscolari adattano la durata della loro contrazione alla specificità della funzione motoria dell'organo cui appartengono, o meglio al ritmo particolare di questa funzione, che è diverso per i diversi organi; e, d'altra parte, come abbiamo detto, le diverse contrazioni potrebbero ridursi a un tipo unico, quando non si tenesse conto del tempo in cui si compiono, ciò che non può dipendere se non da una pro-

Digitized by Google

prietà speciale dell'organo di distribuire e proporzionare il consumo dell'energia propria.

Per ciò che riguarda, però, uno stesso preparato muscolare di un individuo, dalle mie ricerche risulta che la temperatura, lo stato di freschezza e di esaurimento del tessuto, e sopratutto l'intervallo che intercede fra una contrazione e l'altra, sono le cause principali che modificano la forma e la durata della contrazione; senza occuparsi, per ora, delle differenze che si possono attribuire all'essere il tessuto pienamente sviluppato o allo stato embrionale.

Le curve più basse e più allungate della Tav. II e della Tav. IV corrispondono al periodo di esaurimento del preparato. L'influenza della contrazione precedente su quella provocata nel momento in cui la curva è ritornata all'ascissa, senza, cioè, concedere al preparato alcun riposo, si vede nella fig. 15 e 17 della Tav. II.

Le cellule muscolari, corrispondentemente alla lentezza dei loro movimenti, hanno bisogno d'un tempo assai lungo per rifarsi d'un lavoro compiuto. Ora, i miei preparati compivano veramente un lavoro massimo in ciascuna contrazione, per l'intensità dello stimolo e perchè le altezze delle contrazioni provocate sono sempre maggiori delle più alte curve automatiche. E notisi che le curve riportate non rappresentano la massima potenzialità dei vari preparati muscolari; le curve che corrispondono a questa potenzialità, e che si ottengono in seguito al primo o ai primi stimoli, quando il tessuto è ancora freschissimo, spessissimo non si possono registrare, perchè la penna messa a quel grado di sensibilità che in seguito si trova essere conveniente, in queste primissime contrazioni va fuori del cilindro, tanto forte è l'accorciamento del preparato.

Le curve delle contrazioni successive, perchè si somiglino, devono esser prese con intervalli non minori di 4-5 minuti; solo dopo un così lungo riposo, il preparato ritorna alle condizioni primitive. Ma, in generale, non ostante gli si concedano riposi così straordinariamente lunghi, le altezze di contrazione vanno man mano scemando fino a scomparire del tutto. Registrando sul cilindro le sole altezze di contrazione e stimolando il preparato ad intervalli uguali, io spero di ottenere la curva della fatica del tessuto di cellule muscolari, che sarà utile poter paragonare alle curve analoghe registrate dal Marey, dal Kronecker, dal Mosso, etc. riguardo ai muscoli « striati ».

Dissi già, che il tracciato delle cellule longitudinali differisce notevolmente da quello delle circolari, per la forma delle contrazioni automatiche e la frequenza del ritmo. Vedremo che una piccola differenza esiste anche nella durata del periodo d'eccitazione latente, che è alquanto maggiore nelle cellule circolari. Ora, anche

Digitized by Google

la forma generale della curva di contrazione presenta dei caratteri diversi per quanto non sia facile stabilire un confronto tra curve di contrazione di preparati differenti. Considerando, però, le curve ottenute da preparati abbastanza freschi e in condizioni approssimativamente uguali, si nota che le contrazioni delle cellule circolari sono più ampie, hanno un periodo d'energia crescente più lento e un altipiano più lungo. Tutti questi caratteri — minor frequenza del ritmo, maggior ampiezza e tonicità della curva di contrazione e maggior durata del tempo latente — messi insieme giustificano, in parte, l'ipotesi già espressa, che le cellule circolari siano da paragonare, per le loro proprietà generali, alle fibre torbide e ricche di sarcoplasma dei muscoli « striati ». Ma ricerche ulteriori, istologiche e fisiologiche, sono necessarie per dare una base più solida a questa ipotesi.

Un'altra causa principale della differente forma della curva di contrazione è il vario sviluppo del tessuto. Le cellule muscolari del 15°-16° giorno di sviluppo, che pur presentano piccolissime ma evidenti contrazioni ritmiche automatiche, quasi non rispondono allo stimolo elettrico, anche forte. Credo inutile riportare qualcuno dei numerosi tentativi fatti per ottenere delle curve di contrazione a quell'epoca di sviluppo: si vede sul tracciato seguire allo stimolo una piccolissima elevazione, appena apprezzabile. Nemmeno stimoli ripetuti, tetanizzanti, hanno alcun effetto notevole.

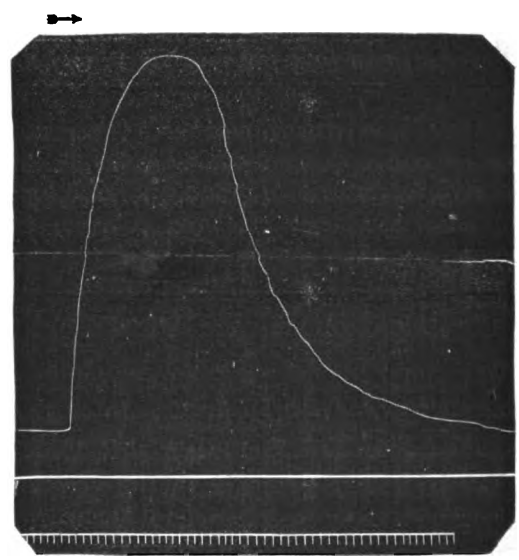


Fig. 25. — Pulcino di 10 giorni. Preparato esofageo. Strato longitudinale. Temp°.: 34° C. Tempo: 0",5.

Dal 17°-18° giorno in poi si ottengono curve, come quelle della Tav. II. Ma una differenza notevole rimane pur sempre tra le curve d'un preparato, anche del 19°-20° giorno di sviluppo e quelle d'un

Digitized by Google

preparato di pulcino. Nelle fig. 1, 2, 4, 5 della Tav. II si vedono curve di pulcino di 10 giorni e di fringuello adulto. Ciò che più colpisce è la differenza del tratto corrispondente alla fase d'energia crescente, che nel tessuto embrionale è più lenta che nel tessuto del pulcino e del fringuello adulto. La curva della fig. 25 è la più rapida che io abbia potuto registrare. In essa, il tempo latente è uguale a circa 0″,45, la fase d'energia crescente dura 6″,0, l'altipiano circa 1″,4, e la fase d'energia decrescente (la curva non aveva però raggiunto l'ascissa), circa 20″.

Questa contrazione, provocata da uno stimolo elettrico, è anche quella che più di tutte le altre somiglia alle contrazioni automatiche, registrate con uguale velocità del cilindro (Ved. Fig. 13).

Io non so se sia stato mai fatto un confronto fra la contrazione automatica e la contrazione artificialmente provocata di uno stesso preparato muscolare. Certo, di organi che permettessero un simile paragone non v'era che il cuore; e di questo si sa che la curva di contrazione, p. es., del ventricolo durante la funzione normale dell'organo, in nulla di essenziale differisce da quella ottenuta da una punta di cuore eccitata mediante uno stimolo qualunque. E ciò si spiega anche facilmente, data la speciale proprietà del muscolo cardiaco di rispondere sempre ad uno stimolo, sia fisiologico, sia artificiale di differente intensità, con una contrazione massima. Ma ora che abbiamo imparato a conoscere, in una piccola striscia di esofago di rana, di rospo o di embrione di pollo, un preparato muscolare dotato della proprietà di compiere movimenti automatici ritmici, possiamo benissimo istituire su questo il detto confronto. Così, vediamo che le più alte e ampie contrazioni automatiche d'un tessuto di cellule muscolari sono sempre più basse e più rapide di qualsiasi contrazione provocata da uno stimolo elettrico sufficiente, se il preparato è fresco e non esaurito da lungo lavoro. Questa è, approssimativamente, come l'imagine ingrandita della curva completa di una contrazione automatica.

Da ciò risulta, che le contrazioni automatiche del tessuto di cellule muscolari non sono mai massimali. E poichè abbiamo appreso quanto lungo riposo sia necessario perchè due contrazioni provocate successive siano più o meno uguali, e d'altra parte sappiamo come nel cuore contrazioni massime si succedono con tanta frequenza, troviamo in ciò una nota differenziale caratteristica della varia rapidità del movimento nutritivo nei due organi, dovuta necessariamente alla peculiare struttura e composizione chimica degli elementi contrattili dei due tessuti.

Mi resta ancora ad accennare a due fatti. Il primo è che in molte curve si vede, lungo la linea discendente, delle ondulazioni molto basse, ma ritmiche, succedersi ad intervalli approssimativa-

Digitized by Google

mente uguali a quelli delle contrazioni automatiche. È appunto come contrazioni automatiche rudimentali che noi possiamo considerare quelle ondulazioni, insorgenti sulla linea diastolica della curva di contrazione provocata. Questo fenomeno si osserva più spesso (Ved. Fig. 13 e 14 della Tav. II), quando nel preparato è molto accentuata l'automaticità; e allora non si riesce a tenerlo in assoluto riposo, e qualche contrazione automatica s'intercala fra le contrazioni provocate. Le ondulazioni possono poi essere di varia ampiezza e frequenza; ma un carattere presentano esse costante, e cioè che non compariscono mai sulla linea ascendente, nè sul principio dell'altipiano sistolico. Questo fatto, ripetutamente constatato, mi fece nascere la speranza di poter dimostrare nel tessuto di cellule muscolari qualche fenomeno analogo a quello conosciuto nella fisiologia del cuore col nome di « periodo refrattario » ed « estrasistole ». Giacchè era evidente che il fenomeno osservato nel preparato esofageo poteva esser considerato come il mentovato fenomeno cardiaco, ma a rovescio. Nel cuore noi possiamo provocare un'estrasistole artificialmente mediante uno stimolo fatto cadere nella fase diastolica; qui erano invece le contrazioni automatiche che tentavano di apparire mentre ancora durava l'effetto dello stimolo artificiale; e la comparsa loro solo durante la fase diastolica della curva mostra che anche il preparato esofageo passa da uno stato di minore ad uno di maggiore eccitabilità per gli stimoli naturali, durante la contrazione provocata.

Per vedere se veramente le cose stanno così, ho ripetuto sul preparato esofageo l'esperimento che il Marey per il primo fece sul

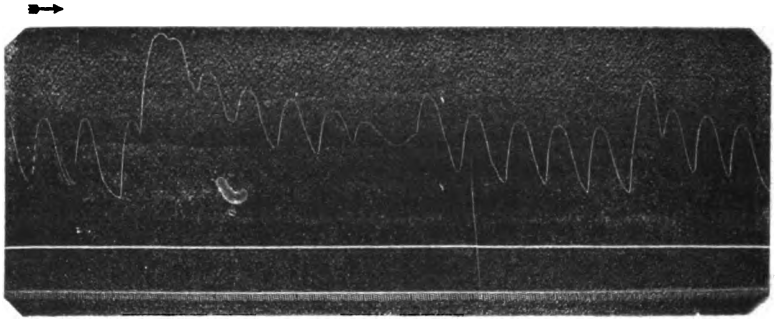


Fig. 26. — Preparato esofageo di Rana ecc. Strato longitudinale. Effetti dello stimolo elettrico di corrente indotta. Temp.ª: 17° C. Tempo: 0″,5.

cuore. Naturalmente ho scelto uno di quei preparati esofagei di rana che, per ampiezza di contrazioni e regolarità del ritmo automatico, più davvicino ricordano la funzione cardiaca, e l'ho stimolato a volte durante la fase sistolica a volte durante la fase diastolica. Lo stimolo aveva sempre l'identica intensità. Il risultato, come si vede dalla figura precedente non poteva essere più soddisfacente.

Digitized by Google

Il primo stimolo, a sinistra, cade tra il primo e il secondo quarto della linea diastolica; dopo un periodo latente, che qui è inutile determinare, il preparato eseguisce un'alta contrazione, sovrapposta alla contrazione in corso, e ad essa ne succedono altre, col medesimo ritmo. Il secondo cade circa tra il terzo inferiore e il terzo medio della linea sistolica, il preparato anche qui compie un'estrasistole, ma molto più bassa della prima. Qui, dunque, un vero periodo di refrattarietà non esiste; e si capisce, perchè, come vedemmo, le contrazioni automatiche delle miocellule non sono mai massimali, come quelle del cuore. Ma la differenza nel grado di eccitabilità durante le due fasi opposte della contrazione risulta evidente allo stesso modo; possiamo, per ciò, parlare di una relativa refrattarietà. In un solo punto differiscono profondamente i due fenomeni: nel preparato miocellulare, all'estrasistole non segue mai un periodo compensatore di riposo; vale a dire, ad esso manca la « tendance du coeur à conserver son rythme », come diceva Marey, [75] o, in altre parole, non sottostà alla legge enunciata da Engelmann [89, 91] « della conservazione del periodo fisiologico dello stimolo ». Infatti, benchè, nel tracciato, il ritmo non sembri alterato, dalle misure del tempo risulta che, nel primo caso, le due contrazioni che precedono quella cui si sovrappone l'estrasistole si compiono in 18″, mentre questa più la contrazione cui è sovrapposta si sono svolte in circa 9″; e, nel secondo caso le due contrazioni precedenti il gruppo dell'estrasistole si compiono in 16″, e invece l'estrasistole insieme con la contrazione cui si è aggiunta, si sono svolte in circa 6″. La proprietà di conservare il ritmo fisiologico è, dunque, specifica della cellula cardiaca del segmento automatico e rappresenta un grado superiore di differenzazione funzionale.

Che la curva, dopo lo stimolo, diventi tetanoide, specialmente quando lo stimolo colpisce il muscolo nella fase di maggiore eccitabilità, mentre dimostra sempre più il nostro asserto, non influisce punto sull'interpretazione del fenomeno, poichè ciò dipende dal fatto, cui mi resta ancora ad accennare, della facilità di tetanizzare il tessuto di cellule muscolari.

Dalle figure 3, 6, 8 e 17 della Tav. II resulta, infatti, chiaramente, senza bisogno di illustrazione, quanto spaziati possano essere gli stimoli che si portano sopra un preparato esofageo, perchè la curva semplice di contrazione passi in una curva tetanica più o meno completa.

—

Un effetto degno di nota dell'eccitazione elettrica d'un preparato esofageo (embrionale) è l'inibizione dei movimenti automatici, che si può osservare in due modi diversi.

Digitized by Google

Portando due o tre stimoli sopra un preparato, appena introdotto nell'apparecchio, si riesce a farlo rimanere in riposo per lungo tempo. Se invece si aspetta che il muscolo cominci a presentare la sua funzione ritmica, e quando questa è già in corso, i medesimi stimoli non l'arrestano più definitivamente.

In quest'ultimo caso, si ha spessissimo l'occasione di assistere a un fenomeno notevole, consistente in ciò, che lo stimolo elettrico, invece di avere per effetto immediato una contrazione, provoca dapprima un rilassamento del muscolo, cui succede una contrazione. Dirò, innanzi tutto, che le contrazioni provocate durante la funzione automatica del preparato, per ciò che riguarda la loro altezza ed ampiezza non superano in generale le contrazioni automatiche, cui somigliano molto, in tutte le loro fasi. Certo è che le prime non raggiungono mai l'enorme grandezza di quelle provocate mentre il preparato muscolare trovasi in assoluto riposo, e che abbiamo ampiamente descritte; nè presentano mai quella lunga fase d'energia decrescente che caratterizza queste ultime. In altre parole, sembra che noi non possiamo ottenere una contrazione massimale, da un muscolo che funzioni automaticamente, della stessa altezza di quelle che ci fornisce un muscolo in riposo assoluto. Esiste, dunque, nella cellula muscolare funzionante automaticamente un meccanismo che regola il dispendio delle energie in essa accumulate, o la contrazione che succede allo stimolo intercorrente dev'esser, per quanto bassa, considerata come massimale rispetto al periodo di lavoro in cui si trova il muscolo? Io non ho avuto il tempo di metter bene in chiaro tale questione, ma mi sembra più probabile la seconda supposizione, giacchè un preparato muscolare che si trovi in quelle condizioni e che funzioni automaticamente, da un certo tempo, deve già presentare dei sintomi di stanchezza.

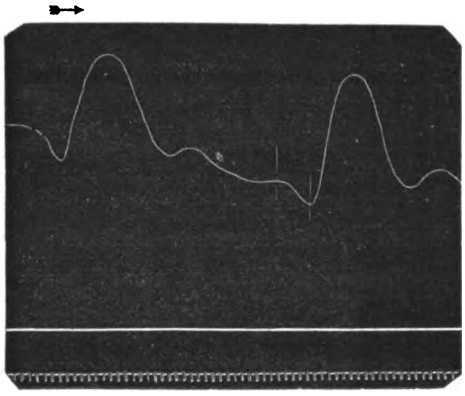


Fig. 27. — Embr. S³ (22. IV, 9 ½ am. - 11. V, 1 ½ pm.) Preparato esofageo. Strato longitudinale. Temp.ª: 34° Tempo: 0″, 5.

Il secondo fenomeno va interpretato, senza dubbio, come un effetto inibitorio dello stimolo elettrico, sul preparato che si trovava in una fase tonica.

Come si vede dalla fig. 27, tra il momento dello stimolo e il principio della contrazione, la penna descrive un rapido abbassamento. Nei casi, in cui mi fu dato di osservare questo fenomeno, che non si verifica mai quando il preparato esofageo al momento

Digitized by Google

dello stimolo trovavasi in assoluto riposo, ne fui sempre colpito perchè fenomeni simili sono stati descritti, anche recentemente (Biedermann, [1] etc.), come effetto dell'azione inibitrice polare — anodica — sopra il muscolo « liscio », cardiaco o « striato », trovantesi in una fase tonica, mentre io adoperavo un doppio stimolo di chiusura ed apertura, rapidamente succedentisi, di corrente indotta. Poichè i rocchetti dell'induttorio erano sovrapposti, non si può pensare ad una differenza d'intensità dei due stimoli, che, data la natura del muscolo e la rapidità con cui si succedevano, potevano esser considerati come uno stimolo unico più forte. Del resto, qualche volta, anche lo stimolo unico d'apertura agisce allo stesso modo. Non resta dunque che ammettere che lo stimolo dato da una corrente indotta sopra il muscolo « liscio » avente un certo tono, agisce prima inibendo la lieve contrazione tonica esistente, e poi sul preparato muscolare così rilassato, eccitandolo.

6. DETERMINAZIONE DEL TEMPO LATENTE E DELLE VARIE FASI DELLA CURVA DI CONTRAZIONE.

Per determinare il tempo latente, mi son servito del solito metodo grafico, che consiste nel misurare la frazione di secondo che intercede tra il momento dello stimolo (stimolo d'apertura di corrente indotta) e il momento in cui s'inizia la curva di contrazione. Nella figura seguente, la linea superiore è scritta dal preparato esofageo; delle due altre, scritte dalle due penne di un doppio segnale Depréz, la superiore segna il momento dello stimolo e l'inferiore il tempo in $^1/_{12}''$.

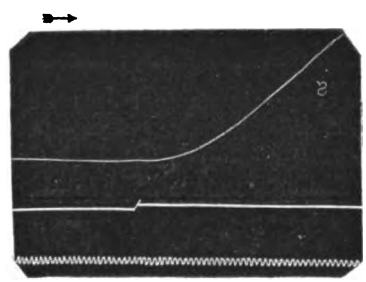


Fig. 28. — Dimostra il metodo usato nelle determinazioni del tempo latente.

Debbo dir subito che alle variazioni riscontrate nella forma e durata delle contrazioni, non corrispondono variazioni analoghe del tempo latente, finchè il preparato si trova in buone condizioni. Una piccola differenza, in vero, c'è tra il tempo latente delle cellule longitudinali e quello delle circolari, come risulta dalle seguenti determinazioni.

Vari embrioni del 19° giorno d'incubazione:

Cellule longitudinali (tempo latente in $^1/_{12}''$):

4, 0 — 5, 0 — 4, 5 — 5, 5 — 6, 0 — 4, 0
5, 0 — 5, 5 — 5, 0 — 4, 5 — 5, 5 — 4, 5
5, 3 — 4, 0 — 4, 3 — 4, 5 — 5, 0 — 4, 0 — 5, 3

Media: 4, 8 dodicesimi di $1'' = 0'', 4$.

Digitized by Google

Cellule circolari (tempo latente in $^1/_{12}$"):

5,5 — 5,5 — 6,5 — 4,0 — 4,0 — 4,0
5,0 — 4,5 — 4,0 — 5,3 — 5,0 — 5,3
5,2 — 6,5 — 5,0 — 5,0 — 5,0 — 6,0 — 5,0

Media: 5,07 dodicesimi di 1" = **0",43.**

Vale a dire, il tempo latente delle cellule muscolari circolari dell' esofago sarebbe alquanto (0",03) più lungo di quello delle cellule longitudinali.

Altre determinazioni, eseguite con una velocità minore del cilindro, m'hanno dato una differenza anche più accentuata, nello stesso senso. La stessa differenza ho riscontrato nell' esofago di pulcino e di fringuello.

Che il tempo latente del tessuto embrionale sia considerevolmente più lungo del tessuto adulto, risulta dalle seguenti cifre.

Pulcino di 10 giorni.

Cellule longitudinali:

0",1 — 0",2 — 0",1 — 0",15 — 0",15 — 0",15.

Media: **0",14.**

Fringuello adulto.

Cellule longitudinali:

0",1 — 0",1 — 0",15 — 0",1.

Media: **0", 11.**

Cellule circolari:

0",2 — 0",2 — 0",2,

Media: **0",2.**

Da questi numeri risulta non solo che il tempo latente del tessuto adulto è molto minore di quello del tessuto embrionale, ma che nel primo si accentua la differenza esistente tra cellule longitudinali e circolari.

Debbo, però, osservare che la differenza da me trovata è un po' superiore alla vera, perchè le determinazioni sul tessuto embrionale furono fatte servendomi del solo stimolo d'apertura, mentre in quelle sul tessuto adulto adoperai il doppio stimolo di corrente indotta. Questo, più forte, deve avere influito sulla durata del tempo latente; ma non così, però, da annullare affatto la differenza, ch' è troppo forte per dipendere unicamente dalla differente intensità dello stimolo. Del resto il fatto che i tessuti embrionali abbiano, in generale, un' eccitabilità minore, è noto anche per altre ricerche (Fano [59]).

Sarebbe fatica sprecata, determinare sui tracciati che posseggo e riportare qui tutti i valori delle varie fasi di ciascuna curva di contrazione. Essi sono variabilissimi.

Le fasi che presentano minori variazioni sono quelle dell' energia crescente e dell' altipiano sistolico: la prima oscilla tra 5 e 8

Digitized by Google

secondi, l'altra fra 1,5 e 4 secondi. È impossibile determinare la durata dell'ultima fase, perchè spessissimo la linea del tracciato non ritornerebbe all'ascissa che dopo parecchi minuti primi.

L'ispezione dei tracciati serve meglio, in simili casi, di medie illusorie.

7. VELOCITÀ DI TRASMISSIONE DELL'ONDA D'ECCITAZIONE NEL TESSUTO DI CELLULE MUSCOLARI.

Mi son servito del metodo adoperato da Helmholtz per misurare la velocità di trasmissione dell'eccitazione nei nervi, e più recentemente da Engelmann [89, 91] adottato per determinare la stessa velocità negli atri del cuore di rana.

Il preparato esofageo era disteso sopra una piccola lamina di sughero, e fissato in due punti da due coppie di elettrodi metallici a forchetta vicinissimi tra loro: la parte libera del preparato era sospesa nel modo consueto. Facevo giungere alternativamente lo stimolo (unico d'apertura) una volta per la coppia più lontana e un'altra per la coppia più vicina alla parte mobile del preparato, e determinavo, col metodo descritto nel paragrafo precedente, il tempo latente nei due casi. Il ritardo nell'insorgere della contrazione, che si verifica quando lo stimolo è portato sul punto più lontano dal segmento mobile del preparato, è proporzionale alla lunghezza del tratto muscolare interposto fra le due coppie di elettrodi, e che fa da conduttore dello stimolo.

Quella lunghezza essendo in tutti i casi uguale a 7 mm., e il ritardo osservato in media di 0″,25 — 0″,4, ho calcolato la velocità di trasmissione dell'onda d'eccitazione in mm. 17-28 per secondo.

Ciò che a me importa, in questo momento, di constatare, più che i valori assoluti, che, come si vede, sono parecchio variabili, è la considerevole lentezza con cui si trasmette l'eccitazione nel tessuto embrionale di cellule muscolari; e che, data una simile velocità di trasmissione, essa non può assolutamente verificarsi che attraverso gli elementi muscolari.

Digitized by Google

Parte Seconda

FISIOLOGIA DEL CUORE EMBRIONALE

L'utilità principale dello studio del cuore embrionale mi pare consista nel poter ripetere sul cuore di un animale a sangue caldo le esperienze che finora non s'erano potute eseguire che sul cuore di animali pecilotermi, e di stabilire, nello stesso tempo, dei confronti sulla funzione cardiaca a vari periodi di sviluppo, e dei rapporti tra lo sviluppo filogenico ed ontogenico della medesima.

Non mancano ricerche sperimentali sul cuore di mammiferi (Einbrodt, Wooldridge, Kronecker et Schmey, Tigerstedt, Gley, Waller, etc.); e specialmente notevoli sono quelle recentissime di Langendorff. Ma la resistenza del cuore embrionale di pollo e la sua sopravvivenza, anche nei periodi inoltrati dello sviluppo, sono tali, da potersene servire quasi come d'un cuore di rana o di tartaruga. Relativamente ai primi giorni, anche Gerlach s'era accorto di questa resistenza. Egli aveva osservato, in uova fenestrate, che il cuore continua a pulsare 1 ½-2, e, in un caso, anche 3 giorni dopo la morte dell'embrione; e attribuì questo fatto alla indipendenza dell'organo dal sistema nervoso centrale. Ora una resistenza di molto minore, ma sufficiente per istituire qualsiasi ricerca, presenta il cuore embrionale di pollo, messo fuori dall'uovo, anche al 18°-19° giorno di sviluppo, quando è mantenuto in buone condizioni.

1. METODO

Per registrare graficamente i movimenti del cuore embrionale, io non poteva servirmi del solito metodo tonografico, perchè sarebbe stato impossibile introdurvi una cannula; nemmeno il metodo pletismografico mi conveniva; ad altri metodi non era da pensare. Così non mi rimaneva che il metodo della sospensione di Engelmann,[89] il quale mi ha dato risultati soddisfacenti. Esso ha sopra

Digitized by Google

tutti il vantaggio di ledere il meno possibile l'organo, che rimane *in situ*, ripieno discretamente di sangue.

Aperto l'uovo alla sua grande estremità, e asportato il guscio sino all'attacco del foglietto interno della membrana testacea, si solleva cautamente questa, in modo da non ferire i numerosi vasi sanguigni che ci stanno sotto a contatto. Quindi si fa scivolare il contenuto dell'uovo in una capsula piena di soluzione 0,75 % di NaCl, tenuta a 38°-39° C. Aperto il sacco amniotico, si passa rapidamente una legatura intorno al cordone ombilicale, che si recide al di là della legatura; quindi si fissa l'embrione, liberato dei suoi involucri, sopra un piccolo tavolino di sughero, con tre spilli, e da una finestra praticata nel torace si mette fuori il cuoricino. Si passa attraverso la punta un piccolissimo uncino molto appuntito di fil di vetro, che si prolunga in un sottilissimo filo di seta, e si trasporta il preparato dal bagno tiepido nella camera umida e calda che ora descriverò.

Essa è fatta da un vaso di rame a doppia parete, la cui apertura è coperta solo per $^2/_3$ da un coperchio fisso, per cui passano il regolatore della temperatura di Reichert e un termometro. Lo spazio tra le due pareti, è ripieno d'acqua, che è riscaldata da una fiamma a gaz regolata dall'apparecchio di Reichert. Nella camera d'aria, accanto all'embrione, si trovano delle piccole spugne sempre imbevute d'acqua, allo scopo di assicurare un certo stato d'umidità dell'ambiente; quando si voleva studiare gli effetti del disseccamento, non si faceva altro che allontanare le spugne. La temperatura vi rimaneva costante per lungo tempo, e subiva solamente una lieve diminuzione al momento in cui v'introducevo il preparato. Nella stessa camera calda era sempre tenuto un piccolo vaso ripieno di soluzione 0,75 % di NaCl cui era aggiunto dell'albume d'ovo; di questo liquido facevo cadere di tanto in tanto una o due goccie sul cuoricino, allo scopo di impedirne più sicuramente il disseccamento.

L'apparecchio scrivente era semplicissimo. Il filo di seta, cui sotto era fissato l'uncino, in alto era applicato a una leva di terzo genere, che faceva da penna scrivente sul cilindro affummicato. Questa leva, fatta d'un sottile stelo di paglia provvisto d'una punta di carta, aveva le seguenti dimensioni:

lunghezza totale	mm.	246,4
dal punto di applicazione del filo al fulcro. .	»	20,0
» » » alla punta.	»	226,4

onde, gli spostamenti x del punto d'applicazione della potenza erano collegati agli spostamenti s della punta scrivente dalla relazione: $x = \frac{20,0}{226,4+20} s = 0,08\ s.$

Digitized by Google

La leva era provvista d'un breve prolungamento posteriore, sul quale era adattato un peso fisso che serviva a contrappesare la leva medesima, e a tenerla, a perfetto equilibrio, in posizione orizzontale, e un peso mobile e variabile (gr. 0,5 — 1,0 — 1,5), il quale serviva a tenere il cuoricino in un certo grado di distensione. Ma essendo la leva tanto lunga, e le contrazioni cardiache molto rapide ed energiche, la penna scriveva delle oscillazioni proprie, dovute alla sua inerzia, che io però riuscii ad eliminare quasi affatto, mediante un bastoncino di vetro appeso all'estremità del prolungamento posteriore della leva e pescante in un bicchierino pieno d'olio. S'intende che del suo peso era tenuto conto, nell'equilibrare la leva; ma esso era, naturalmente, variabile, a seconda che, seguendo le fasi del movimento della penna, emergeva o affondava nel liquido. Per assicurarmi che questa variazione non avesse alcuna influenza sulla forma del tracciato, feci delle ricerche sull'influenza di variazioni di pesi di molto superiori, che saranno ricordate in seguito; dalle quali risultò che l'influenza della prima era affatto trascurabile.

Come si può vedere facilmente da questa descrizione, l'apparecchio scrivente era di una sensibilità straordinaria; senza di che i più tenui movimenti del cuoricino embrionale non si sarebbero potuti registrare. Dalla detta disposizione, inoltre, consegue che il tracciato è rovesciato, vale a dire che la linea dell'energia crescente è discendente e viceversa, nell'originale; ma, per comodità di chi legge, nel riprodurli, io ho rovesciato i tracciati originali, così che essi vanno letti da destra a sinistra.

Alcune volte, specialmente quando ho registrato i movimenti del cuoricino distaccato dall'embrione, mi son servito dell'apparecchio descritto nello studio del tessuto di cellule muscolari, e di quella leva di primo genere; in questi casi, i tracciati sono diretti. Del resto, in ogni figura, una piccola freccia indicherà la direzione, secondo la quale il tracciato andrà letto.

È inutile che insista sopra una quantità di piccoli accorgimenti tecnici, indispensabili per la riuscita di una buona sospensione del cuore embrionale. È tutto un lavoro di pazienza e di destrezza, che non si acquistano che dopo avere aperto parecchie dozzine di uova e, diciamolo pure, sciupato un numero corrispondente di embrioni. Dirò solamente che è utile non esporre il cuore sin da principio a una temperatura alta di 38°-39° C, ma solamente quando tutto è pronto per la registrazione dei suoi movimenti. Le temperature alte stimolano naturalmente il cuore a pulsare sin da principio molto frequentemente ed energicamente, quando ancora non si può utilizzarlo. È utile anche, durante la preparazione, tenere immerso il cuore non in semplice soluzione salina, ma sciogliere

Digitized by Google

in questa l'albumina e magari un po' di tuorlo dell'uovo medesimo, per impedire che la prima gli sottragga delle sostanze proteiche. Questo liquido albuminoideo adopero anche per irrigare l'organo.

2. ESPERIENZE DI SEZIONI PRATICATE SUL CUORE EMBRIONALE

I resultati non affatto concordi ottenuti dal Fano,[60] in ricerche simili, furono citati sopra, dove dissi anche come non si possa tenere gran conto di quelli dell'His,[37] il quale si contenta di annunziare semplicemente d'aver potuto confermare i resultati del primo.

Anche le mie prime esperienze non davano risultati concordi: alcune volte il ventricolo separato dal segmento atriale si arrestava, altre continuava a pulsare, regolarmente o a periodi; ma dopo avere a lungo cercato le cause di questa incostanza, riuscii a poterle determinare ed eliminare. Innanzi tutto, la sommersione completa del cuoricino, allo scopo di mantenerlo a una temperatura costante, è nociva. Ripetutamente mi sono convinto, anche a proposito delle ricerche tossicologiche fatte sul cuore embrionale, che in tali condizioni, esso funziona meno regolarmente e per un tempo assai breve. Inoltre, quando un piccolo organo è completamente sommerso, è, naturalmente, molto più facile che si squota e cambi di posto; certo è impossibile farlo rimanere immobile, giacchè le correnti stesse dell'acqua calda, in cui si trova, bastano a spostarlo. Ora l'immobilità assoluta, dopo il taglio, è una condizione indispensabile, data la grandissima eccitabilità sua, per poter decidere se un'esperienza alla Stannius ha avuto questo o quel resultato.

Per la stessa ragione bisogna evitare il cambiamento del liquido, in cui si trova immerso il cuoricino, o l'aggiunta di altro liquido più caldo o più freddo, allo scopo di regolare la temperatura alla quale è esposto, poichè tutte queste manovre, in sostanza, non sono che eccitazioni, più o meno intense, portate sull'organo.

Come liquido asfittico dev'esser, poi, considerata la soluzione salina fatta con acqua distillata, non aereata: i cuoricini embrionali immersi in queste soluzioni, vi muoiono dopo pochi minuti.

Non ho bisogno finalmente di ricordare, che, nel cuore degli uccelli, il seno venoso è vicinissimo al solco atrio-ventricolare; e chi, praticando un taglio trasversale a mezzo degli atri, credesse d'aver reciso e staccato dal moncone ventricolare tutto il seno venoso, errerebbe. Talora, dopo aver praticato un taglio netto nel solco mentovato, magari intaccando un pochino la carne dei ventricoli, guardando diligentemente questi con una lente, si osserva

Digitized by Google

un piccolissimo resto di seno rimastovi attaccato e pulsante ritmicamente, mentre i ventricoli sono ancora in riposo. Il Fano fece, è vero, dei tagli molto in basso, proprio nella regione ventricolare del cuore del 3° giorno di sviluppo, nella speranza di escludere interamente il segmento venoso, e, ciò non ostante, il segmento arterioso riprese a contrarsi ritmicamente. Ma noi non possiamo paragonare quei risultati agli altri ottenuti sul cuore più sviluppato poichè a quell'epoca non esiste una vera e propria delimitazione di segmenti cardiaci.

Per mettermi nelle condizioni d'esperimento, che ho creduto migliori, e che sarebbero: costanza della temperatura, immobilità assoluta del preparato, esposizione, almeno parziale, all'aria, ho proceduto in due modi.

Mi son servito sempre di cuoricini a metà, circa, del loro sviluppo.

Secondo il primo metodo, immergevo un piccolo tavolino, coperto d'una lamina di sughero ben levigata, in una capsula contenente della soluzione 0,75% di NaCl, in maniera che il liquido affiorasse solamente il cuoricino adagiato per la sua superficie posteriore sulla lamina. Nella capsula si trovava fisso un termometro a decimi di grado, e l'acqua era scaldata da una fiammella a gaz.

Secondo l'altro processo, che mi ha dato risultati migliori, adoperavo un vaso di vetro assai largo (un comune cristallizzatore), coperto da una lastra di vetro rotonda nel cui centro era praticato un piccolo foro. Il vaso era pieno di soluzione salina fino a bagnare tutta la superficie inferiore della lastra; per il foro centrale di questa, un termometro era introdotto nel liquido, e, sopra la lastra, una striscia di carta bibula, dal foro, attraverso il quale pescava nell'acqua, si stendeva sin quasi all'orlo del coperchio. Sulla carta era adagiato il cuoricino, che così trovavasi a una temperatura costante, approssimativamente uguale a quella indicata dal termometro, sempre umido, perchè la carta faceva da sifone, a contatto dell'aria e assolutamente immobile.

Le sezioni eran fatte con un coltellino molto tagliente, e i pezzi del cuoricino osservati diligentemente con una lente.

Tralascio tutte le esperienze in cui, per difetto di tecnica, non riuscii mai a ottenere un moncone ventricolare assolutamente immobile; e delle altre riporterò qualcuna più dimostrativa, come esempio.

Ma prima debbo notare, per non essere frainteso, ch'io sono ben lontano dal dare a queste esperienze il valore delle esperienze di Stannius; innanzi tutto perchè nel cuore degli uccelli sarebbe difficilissimo ripetere le esperienze originali di Stannius, in secondo luogo, perchè il mio scopo principale era quello di vedere se il

Digitized by Google

segmento ventricolare del cuore embrionale dall' undecimo giorno di sviluppo in poi presentasse o no delle proprietà automatiche, e finalmente, perchè ho praticato, non legature, ma tagli netti del cuore a varie altezze.

Un solo di questi tagli, però, ha, come vedremo, per effetto costante di arrestare definitivamente i ventricoli; e basterebbe questo solo fatto per dimostrare la gran differenza che esiste tra il cuore embrionale di pollo e il cuore adulto della rana.

I^a^ Esperienza. — Embr. I, (2. IV, 11 am. — 14. IV, 9 am.).

Primo taglio, nel solco atrio-ventricolare, intaccando pochissima sostanza dei ventricoli. Questi si arrestano immediatamente, e rimangono immobili per lungo tempo, mentre il segmento atriale continua a contrarsi ritmicamente, presentando piccole differenze nella frequenza delle pulsazioni.

Dopo circa 20 minuti si stimolano i ventricoli con un getto d'acqua a 39° C: essi compiono dapprima contrazioni rapidissime, che si possono appena contare, poi contrazioni poco frequenti, e finalmente gruppi di contrazioni. Si ripete quattro volte lo stesso stimolo meccanico, col medesimo effetto. Negl' intervalli i ventricoli rimangono immobili.

Il seno e gli atri, intanto, prima uniti, poi separati dal

Secondo taglio, praticato circa a metà degli atri, continuano a contrarsi sempre ritmicamente; e, alla fine, dopo essersi arrestati, rispondono anch'essi con contrazioni ritmiche allo stimolo meccanico adoperato per i ventricoli. Però gli atri sono i primi a diminuire la loro frequenza (2-3-4 contrazioni degli orifizi venosi per 1 degli atri) e poi ad arrestarsi, pur rimanendo sempre eccitabili.

II^a^ Esperienza. — Embr. IV (4. IV, 10 am. — 15. IV, 9 am.).

Primo taglio, al disopra del seno: tutto il cuore, distaccato dall' embrione, dopo pochi secondi di arresto, riprende a pulsare con ritmo regolare. Corrisponderebbe alla III^a^ Esperienza di Stannius: uguale effetto.

Secondo taglio, nel solco atrio-ventricolare: il moncone atriale continua a contrarsi, diminuendo un poco la frequenza; il moncone ventricolare rimane immobile per circa 4 minuti primi, dopo comincia a presentare dei movimenti appena percettibili. Si nota però che la contrazione parte da un piccolissimo brandello di seno o di atrio rimasto attaccato al canto destro del ventricolo, e che a 3-4 contrazioni di esso corrisponde una contrazione dei ventricoli, debole e molto lenta dapprima. Distaccato con un taglio netto quel brandello, i ventricoli, per effetto del trauma, eseguiscono poche contrazioni isolate e quindi si arrestano per sempre; mentre il primo continua a contrarsi ritmicamente.

Digitized by Google

I tagli praticati, a qualunque distanza dai ventricoli, negli atri non arrestano che temporaneamente il segmento ventricolare; ciò che, in altre parole, vuol dire, che qualunque piccola parte di atrio o di seno basta ad imprimere ai ventricoli dei movimenti ritmici.

Da queste ed altre numerose esperienze risulta che i ventricoli del cuore embrionale all'11° giorno di sviluppo (*a fortiori* a sviluppo più inoltrato) non posseggono la proprietà di contrarsi automaticamente, mentre sono molto eccitabili da stimoli, anche debolissimi, termici, meccanici, chimici ($Na^2 CO^3$) l'influenza dei quali si fa sentire per un tempo piuttosto lungo.

Con la stessa sicurezza non si può dire che gli atri, anche separati dai seni, sieno automatici, non ostante che i tagli praticati a varie altezze nei primi non abbiano mai avuto, nelle mie esperienze, per effetto l'arresto del segmento ventricolare; poichè, data la disposizione anatomica dei seni delle vene cave rispetto alla base dei ventricoli, non si è mai sicuri che un taglio, per quanto ben diretto, abbia separato dal segmento distale del cuore tutta la regione cardiaca indubbiamente automatica.

Tuttavia da queste e dalle esperienze che ora descriverò ho tratto la convinzione che un certo grado di automatismo debba essere attribuito alle cellule muscolari degli atri, benchè, senza dubbio minore di quello della region dei seni.

Le altre esperienze, cui accennavo, somigliano un po' a quelle del Luciani[65] sulla legatura degli atri; esse meritano d'esser inserite in questo paragrafo, per la natura della lesione portata sul cuore.

Io sospendeva il cuoricino embrionale nella camera umida e calda descritta nella prima parte di questa memoria, dopo averlo uncinato alla punta e stretto i tronchi vasali della base o gli atri medesimi a diverse altezze in una pinza a pressione. Nel primo caso, tutto il cuore era libero dalla strettoia, nel secondo rimaneva libera solamente una porzione, più o meno grande, di atri, oltre al segmento ventricolare. Riconosco che, in questo modo, al cuore era tolta ogni possibilità di nutrirsi e di liberarsi dalle scorie prodotte dal funzionamento, e, però, non riuscivo a farlo pulsare regolarmente per più di 25-35 minuti. Ma i risultati ottenuti mi dimostrano che lo scopo di separare dal moncone ventricolare una parte maggiore o minore della regione automatica era, nelle mie esperienze, anche raggiunto.

Un fenomeno che mi occorse di osservare costantemente e molte volte, durante queste esperienze, merita di essere ricordato subito. Per estrarre il cuoricino dall'embrione, io cominciavo, dopo avere aperto il torace, dall'uncinarlo alla punta; quindi lo stiravo dolcemente, per veder bene le sue inserzioni, dove sarebbe caduto il

Digitized by Google

taglio. Ora, nè durante queste manovre, nè se tagliavo prima le aorte, i vasi polmonali e gli altri attacchi, il cuore cessava un momento di pulsare; solo quando recidevo la grossa vena cava inferiore nel punto in cui penetra nell'atrio, esso s'arrestava a un tratto, per poi riprendere, dopo un tempo variabile, a pulsare.

La VII^a^ Esperienza di Stannius, la esperienza più importante, ha anche qui, dunque, il medesino effetto, almeno in principio; poichè, anche in questi casi, io recidevo il seno delle vene cave dall'atrio.

Ma, sia perchè la separazione non fosse completa, sia perchè anche gli atri posseggono un certo grado di automatismo, dopo un certo tempo il cuore riprende a contrarsi spontaneamente e continua a funzionare per un pezzo.

L'arresto, dissi, era immediato; ed esso durava più o meno, a seconda che, in seguito, stringevo nella pinzetta una parte degli atri o solamente il fascio dei vasi.

Quando gli atri rimanevano affatto liberi dalla strettoia della pinza, dopo 1-2 minuti, talora meno, di arresto, dovuto, forse, in parte alla recisione del seno, in parte all'esposizione temporanea ad una temperatura non conveniente, il cuore ricominciava a pulsare, e i suoi movimenti si spegnevano quando era esaurito. Nel principio, ad eccezione di una minor frequenza delle contrazioni, appena apprezzabile e di breve durata, non è possibile scorgere alcuna anomalia, alcuna differenza dalle parti successive del tracciato. Le contrazioni si seguono con un ritmo regolarissimo (Tav. III, Fin. 3, 4, 5), e con eguale energia. Come l'organo ha risentito l'influenza della temperatura della camera umida, anche la frequenza diventa normale, e rimane tale a lungo. Modificazioni della funzione cardiaca, per questo trattamento dell'organo, non si verificano che alla fine, e son dovute, come vedremo nel paragrafo seguente, al suo esaurimento.

Assai diverso è il decorso della funzione d'un cuoricino embrionale isolato, quando è stretto a mezzo gli atri, più o meno vicino al solco atrio-ventricolare. Riprende a pulsare sempre molto tardi, decorrendo non meno di 5-7 minuti dal momento della sospensione alla prima sistole. Le prime contrazioni o sono isolate e assai spaziate tra loro, per poi comparire a gruppi di due, di tre o più, anch'essi lontani l'uno dall'altro, o cominciano a dirittura a gruppi spaziati e irregolari per numero di contrazioni che li compongono e intervallo tra un gruppo e l'altro, o, in rarissimi casi, nei quali per ciò ho il diritto di ammettere che la sospensione non era riuscita come era in mente mia, la funzione s'inizia con contrazioni frequenti, ma di ritmo molto irregolare (Ved. Tav. V).

Digitized by Google

A chi assiste a un'esperienza simile, o a chi guardi attentamente i tracciati corrispondenti e li raffronti con quelli normali, sorge l'idea che, pur essendo il cuore capace di contrazioni energiche, in sul principio l'impulso motore fisiologico gli giunga a stento e raro e in modo irregolare, oppure gli giunga debole, sicchè esso abbia bisogno di addizionare un certo numero di stimoli insufficienti per compiere una contrazione, e, allora, a seconda della loro intensità, o si arresta di nuovo o compie altre due, tre o più contrazioni, formando un gruppo.

Passato questo primo *periodo*, piuttosto breve, che chiamerò, *delle contrazioni isolate* e *dei gruppi iniziali*, segue il periodo medio, di molto più lungo, durante il quale le contrazioni cardiache si fanno indubbiamente più frequenti in confronto di quelle del primo periodo, ma sono sempre assai meno di quelle d'un tracciato normale. Sembra come se la maggior difficoltà consistesse nell'avviare il movimento; vinte le prime resistenze, le contrazioni si compiono più agevolmente e si succedono con maggior frequenza. Ma anche durante questo periodo medio non è difficile riconoscere il fenomeno fondamentale riscontrato dal Luciani nei suoi cuori di rana strozzati negli atri. O si osservano vari gruppi, costituiti di un numero variabile di contrazioni, e separati da intervalli di riposo completo più o meno lunghi, o si assiste a un fenomeno curioso, che consiste nell'insorgere di gruppi di contrazioni assai frequenti, separati da intervalli occupati da contrazioni isolate più rare. In altre parole, qui si tratta anche della formazione di gruppi periodici; ma con la differenza che, mentre nel caso precedente, durante gl'intervalli fra un gruppo e l'altro, costituiti di contrazioni rare, il cuore si riposava, in questo, negl'intervalli fra i gruppi, costituiti di contrazioni frequentissime, il cuore eseguiva dei movimenti molto lenti, che rappresentano un relativo riposo. Oltre a queste due forme di gruppi periodici, nel periodo medio e specialmente nella prima parte di esso, è frequentissimo osservare, là dove manca la formazione di gruppi, quella forma di funzione cardiaca, che il Luciani chiamò *mattaccina*, e che è caratterizzata dal fatto che le singole contrazioni sono differenti tra loro per forma, per altezza, per tempo. Qualche irregolarità si riscontra anche nelle contrazioni costituenti i gruppi periodici separati da intervalli di assoluto riposo, nei quali più spesso, la prima contrazione è più alta delle altre; in altri casi contrazioni alte e basse si succedono in ciascun gruppo senza legge alcuna, o la prima contrazione è meno alta delle successive. Invece nell'altra forma di gruppi periodici, le contrazioni che li costituiscono sono molto regolari, e presentano inoltre, spessissimo, il *fenomeno della scala*, che in tal caso bisogna chiamare *spontanea*. La ragione di questa differenza sta, probabilmente in ciò, che il

Digitized by Google

primo tipo di gruppi corrisponde, forse, ad una maggior fiacchezza della funzione cardiaca, causata non da esaurimento, ossia da diminuzione di energie disponibili, ma da insufficienza dell'intensità dello stimolo fisiologico, per la separazione d'un tratto maggiore del segmento automatico atriale. Nel secondo tipo, direi quasi, l'impulso fisiologico manca solo raramente, ma si sprigiona lento e non sempre sufficiente, o solo periodicamente raggiunge quella frequenza o quell'intensità, che è causa dei gruppi affrettati periodici. Il presentarsi di questi in forma di *scala ascendente*, dimostra, mi sembra, che, messo in tali condizioni, il cuore embrionale funziona per addizione di stimoli fisiologici, come una punta di cuore eccitata ritmicamente con stimoli di corrente indotta.

Nel terzo *periodo*, o *dell'esaurimento*, che in questi cuori isolati dagli embrioni sopravviene più presto, accanto alle modificazioni della funzione cardiaca imputabili alla fatica del muscolo e alla progressiva diminuzione delle energie disponibili, si osserva in modo assai netto, e quasi nella forma classica descritta dal Luciani,[65] la formazione di gruppi periodici, forse, perchè in questo momento cooperano l'incipiente esaurimento e la separazione degli atri. Non nego che anche un cuore normale possa presentare nel periodo terminale della sua funzione i gruppi periodici; ma, per conto mio, debbo dire che ciò si verifica più di rado, e che, in ogni modo, quei gruppi non hanno mai l'aspetto tipico degli altri. (Ved. Tav. V, fig. 3). Anche questi gruppi del periodo terminale presentano, talora, dei caratteri degni di nota. Di solito essi si fanno sopra una linea parallela all'ascissa, e presentano o no il fenomeno della *scala ascendente*. Ma in alcuni casi m'è occorso di osservare che le contrazioni di questi gruppi si fanno sopra una curva di tonicità superiore, la quale presenta un tratto ascendente più breve e uno discendente molto allungato. Anche qui i gruppi o sono separati da intervalli di riposo completo o da intervalli occupati da contrazioni molto rare.

È strano che talvolta apparisce una specie di duplice forma alternata di gruppi periodici, così evidente nella Fig. 3 della Tav. V, che mi risparmio, per brevità, di descriverla.

La *crisi*, che per il Luciani è lo scioglimento dei gruppi periodici, è il fenomeno più raro ad osservarsi nel cuore embrionale. Solo il cuore dell'embrione G^4 (Tav. V, 1), la cui funzione durò molto a lungo, ne presentò una lunghissima.

Finalmente in qualche caso m'è riuscito, pinzettando il cuore proprio vicinissimo alla base dei ventricoli, di ottenere l'immobilità definitiva di questi, o solo poche contrazioni, dovute probabilmente allo stimolo continuo della trazione esercitata dalla leva.

Digitized by Google

Ed ora proviamoci ad interpretare in modo adeguato i fenomeni osservati e registrati.

E, prima di tutto, possono essere paragonati a quelli del Luciani? Certamente chi conosce tutto il dispositivo messo in opera da questo A., e le varie cause che, secondo lui, influiscono sul fenomeno fondamentale dei gruppi periodici, sarebbe tentato di rispondere negativamente.

La nutrizione del cuore, nel caso mio, era ridotta alle energie immagazzinate nell'organo, e le scorie del funzionamento dovevano accumularvisi; inoltre, non si trattava di una vera recisione fisiologica di une parte degli atri, graduabile a millimetri, come faceva il Luciani, ma si stringeva fra le branche di una pinza a pressione gli atri in un punto più o meno distante dal solco atrio-ventricolare, e talora alla strettoia sfuggiva un piccolo pezzo di atrio, perchè non compreso nella pinza. Queste ed altre differenze che si vogliano trovare non hanno però impedito che io ottenessi, così operando, dei tracciati differentissimi in tutte le loro parti da quelli che ho chiamato normali. Per ciò mi sembra di potere affermare che le alterazioni descritte della funzione cardiaca siano imputabili alla separazione fisiologica d'una parte più o meno grande degli atri. Nessuno, poi, spero, esigerà che il cuore embrionale di pollo risponda a certe lesioni in modo identico che il cuore di rana. Chi ponga mente alle differenze della frequenza del ritmo e del grado di eccitabilità e di automatismo, dello sviluppo degli elementi muscolari, del bisogno di materiali metaplasmatici, dell'innervazione, della temperatura abituale, etc., si spiegherà facilmente le differenze accessorie, nei risultati. Ma è nei tratti fondamentali che vanno considerati gli effetti della lesione portata sul cuore: la formazione di gruppi periodici (i due tipi da me descritti), l'enorme diminuzione della frequenza delle contrazioni cardiache, l'irregolarità del ritmo quanto a forma e altezza di contrazione, esistono costantemente nei miei tracciati, e corrispondono, *mutatis mutandis*, ai fenomeni descritti dal Luciani.

Se non che, i cuori sui quali egli sperimentava, eran cuori di animali adulti, e provvisti dei loro gangli, e, com'è noto, egli attribuì tutti i fenomeni osservati « alla scissione del sistema centrale cardiaco » prodotta dalla legatura in corrispondenza degli atri. Secondo il Luciani, il segmento di cuore pulsante del suo preparato si contraeva per opera degli elementi gangliari rimastivi dopo la legatura, mentre gli elementi gangliari separati da questa non potevano avere alcuna influenza eccitatrice sul moncone ventricolare.

Ma, si dirà, come si può parlare, a proposito del cuore embrionale, di fenomeni analoghi a quelli osservati dal Luciani, se da

Digitized by Google

altre ricerche risulta che il cuore embrionale funziona indipendentemente da qualsia elemento nervoso? Egli è che codesti fenomeni possono essere spiegati benissimo, mettendo fuori di questione gli elementi nervosi intracardiaci; e, se il Luciani avesse scritto la sua memoria in questi anni, in cui la questione delle cause del ritmo cardiaco ha subìto uno sviluppo considerevole, certamente avrebbe preso almeno in considerazione la dottrina dell' origine miogena del ritmo suddetto. Se al concetto di centri gangliari, scaglionati nel cuore, si sostituisce il concetto moderno di centri di maggiore e minore automatismo muscolare, l' interpretazione dei fenomeni osservati dal Luciani e da me è ugualmente possibile. Se, dunque, il cuore funziona normalmente per stimoli periodici partenti dal segmento in cui predomina l' automatismo (seno, atri), è facile intendere perchè la separazioue d' una parte maggiore o minore di questo segmento debba portar di conseguenza un grave disturbo della funzione del cuore, che ormai non riceve che le eccitazioni partenti da quel tratto di segmento automatico non escluso dalla legatura o dalla pinzettatura. Queste eccitazioni, insufficienti, hanno bisogno di addizionarsi (periodo di riposo, di *tensione*, Luciani), prima di provocare una o più contrazioni (gruppi, periodo di *scarica*, Luciani). È chiaro poi come il residuo atriale, che ora deve assumere da sè solo la funzione di centro automatico, ha bisogno di un certo tempo (periodo di arresto iniziale e periodo iniziale della funzione) per accumulare le scarse energie e vincere le resistenze che il segmento non automatico oppone al passaggio della nuova onda d' eccitazione. Io non continuo in questa forma imaginosa a interpretare gli effetti della lesione più volte ricordata. Il lettore si contenterà della semplice enunciazione dell' ipotesi, che secondo me, basta a spiegare quegli effetti, e che è la seguente.

Tanto la legatura del Luciani, quanto la pinzettatura fatta da me, sottraggono al moncone ventricolare, di cui registriamo i movimenti, una parte minore o maggiore del segmento automatico (seno, atri), donde normalmente parte l' onda d' eccitazione e contrattile di ciascuna rivoluzione cardiaca. La parte di segmento automatico non messa fuori di funzione non ha, negli stadi ulteriori dello sviluppo del cuore, tal grado di automatismo, da determinare un ritmo pulsatorio regolare, le eccitazioni che ne partono sono insufficienti per intensità, e, forse, differenti per frequenza e natura dalle normali, onde i ventricoli hanno bisogno di adattarsi alla nuova forma di stimoli.

Ho detto che questi differiscono, forse, anche per natura dai normali; infatti, non si può pensare che l' onda d' eccitazione partente dal seno abbia la stessa forma e frequenza (William) di quella che ora parte dagli atri. Oramai non v' ha più alcun dubbio che la

Digitized by Google

forma e la differenzazione istologica d'un elemento cellulare, da una parte, e l'intimo suo movimento chimico, dall'altra, determinano la forma con cui l'energia se ne sprigiona. Ora, una delle osservazinni più recenti e notevoli, che, forse, non tutti i fisiologi tengono nel conto che merita, è la differenza strutturale delle cellule muscolari dei vari segmenti del cuore (Gaskell,[41],[84-87], Stanley Kent,[43] Chiarugi[30], etc.). Il seno e gli atri, l'atrio destro e il sinistro, le varie parti di ciascuno di loro, la regione corrispondente al solco atrioventricolare, i due ventricoli, la punta e la base, hanno struttura differente, e tale differenza par che risieda, in sostanza, nell'essere l'elemento muscolare più o meno evoluto verso il tipo più differenziato onde risulta il ventricolo. Tale differenza strutturale, che normalmente è la causa della direzione costante dell'onda d'eccitazione nel cuore, e che, artificialmente o patologicamente esagerata, cagiona, secondo Engelmann, l'irreciprocità della conduzione d'uno stimolo, è, secondo me, anche in gran parte, la causa del differente modo di funzionare d'un cuore stretto negli atri.

Io non ho avuto il tempo di cercare se in un cuore, così preparato, esiste irreciprocità di conduzione. In ogni modo, per me è fuori dubbio che gli effetti della separazione fisiologica di una parte degli atri sono da riportare a tre cause principali: in parte alla diminuzione del complesso degli stimoli naturali partenti dal segmento automatico del cuore, in parte alla differente forma e frequenza con cui si sprigiona l'onda d'eccitazione, in parte alle resistenze che la sostanza muscolare del cuore appone al passaggio di questa onda inusitata.

Noi possiamo, operando come il Luciani, graduare ciò che è dovuto alla prima causa; ma non possediamo, per ora, alcun mezzo di determinare le altre.

3. DECORSO GENERALE E DURATA DELLA FUNZIONE. RITMI ANOMALI

His (sen.) crede che le contrazioni del cuore embrionale si succedano, al principio dello sviluppo, con la medesima regolarità che più tardi, e che si deve attribuire al raffreddamento l'irregolarità, la quale sopravviene tanto più presto, quanto più piccolo è l'embrione. Sembra che, mantenendo una temperatura costante, si possa anche in principio osservare una regolarità delle pulsazioni, quale si osserva più tardi.

Secondo Preyer, le prime contrazioni del cuore hanno luogo ad intervalli molto ineguali, a seconda degli embrioni: in alcuni si

Digitized by Google

riscontra costante regolarità, in altri v'è assenza di ritmo, indipendentemente dalle modificazioni imputabili alla temperatura. Sempre, però, l'energia delle contrazioni è molto minore in principio.

Quando il cuore comincia ad esaurirsi e durante la sua agonia diminuisce il numero delle contrazioni. Ma se la morte avviene lentamente, si osserva *regolarmente* un aumento premortale della frequenza.

È fuori dei limiti del mio argomento la questione dell'epoca in cui avviene la prima contrazione cardiaca. Quello che è certo, e nello stesso tempo maraviglioso, è che essa ha luogo « in un'epoca in cui non è possibile trovare la minima traccia di fibre muscolari, nè d'elementi nervosi ». Le due parti che costituiscono l'organo cardiaco, vale a dire l'endotelio (la tunica interna) e la placca cardiaca (parte esterna), non sono composte che di semplici cellule. Queste cellule debbono muoversi tutte insieme o quasi tutte, ad ogni sistole, in virtù della loro contrattilità propria » (Preyer).

Per la stessa ragione detta sopra, non entro nella questione della natura e del daterminismo della prima contrazione cardiaca. Il Fano,[60] nel suo secondo lavoro, ha fatto una critica giusta delle ipotesi emesse dal Preyer e dagli altri che se ne sono occupati. Finchè non si ha un dato scientifico certo, su cui basare un'ipotesi verisimile, in proposito, è d'uopo accontentarsi di non saper nulla di positivo.

—

In generale, ho potuto tenere i cuori, non separati dall'embrione e discretamente pieni di sangue, in stato da poter funzionare regolarmente per 2-2 ½ ore, calcolando questo tempo dal momento in cui hanno registrato la prima sistole sino a quando hanno cominciato a presentare segni evidenti di esaurimento. Se, però, si volesse tener conto anche del tempo impiegato ad allestire la preparazione e quello che decorre fino all'ultima contrazione del seno, la durata risulterebbe di molto superiore.

Il cuore isolato dall'embrione, invece, anche se tenuto nelle migliori condizioni di umidità e temperatura, non funziona, come ebbi occasione altra volta di ricordare, per più di 25-35 minuti. Ciò dimostra che i primi, anche messi in condizioni abnormi, possono continuare a vivere di vita anabolica, vale a dire utilizzare i materiali metaplastici che loro fornisce il sangue.

Parrebbe che i cuori del 18°-19° giorno di sviluppo dovessero avere una sopravvivenza, corrispondentemente al loro sviluppo, molto minore, di quelli più giovani. Con sorpresa, ho dovuto constatare che ciò non è, e che anche cuori di pulcini neonati, se la-

Digitized by Google

sciati *in situ*, continuano a funzionare per ore intere. Recentemente anche il Langendorff è riuscito a tenere in vita dei cuori isolati da mammiferi adulti, assicurando loro la nutrizione. La sopravvivenza è determinata, dunque, essenzialmente dalla possibilità che un organo ha di riparare alle perdite che subisce funzionando: e questo bisogno è supremo per il cuore.

Naturalmente anche le altre condizioni accessorie non debbono essere trascurate. Gl'insulti meccanici, inevitabili durante la preparazione, l'esposizione a lungo a una temperatura non conveniente, e soprattutto il disseccamento alterano profondamente la regolarità del ritmo, la frequenza e l'altezza delle contrazioni.

Quando queste cause perturbatrici sono ridotte al *minimum*, il decorso generale della funzione ha luogo nel modo seguente:

In principio le contrazioni sono ampie e frequenti, e il ritmo ne è regolare e uniforme, qualunque grado di sviluppo abbia l'embrione. È questo il periodo preferibile per ogni genere di ricerca, e quello di cui ho solamente tenuto conto nei miei risultati. (Ved. Tav. III, Fig. 1, 2, 3, 4).

Succede un periodo, in cui il fenomeno più rilevante è costituito dalla dimininuzione delle altezze di contrazione, dovuta evidentemente all'esaurimento incipiente delle energie disponibili. Contemporaneamente, o poco dopo, comincia a diminuire anche la frequenza delle contrazioni.

Nel periodo terminale, o la funzione si spegne gradatamente, senza presentare speciali modificazioni, o si verificano alterazioni del ritmo, formazione di gruppi periodici, etc; e talora si ha, non *regolarmente* come dice il Preyer, una specie di *crisi* terminale.

Quando i ventricoli sono affatto immobili gli atri continuano a pulsare ancora regolarmente per un certo tempo; ovvero si osserva che il ventricolo fa una sistole per ogni 2-3 sistoli atriali.

Il seno continua a pulsare ancora più a lungo. Ma quando ogni funzione motoria è spenta nel cuore, tanto gli atri quanto i ventricoli rimangono per un pezzo ancora eccitabili da stimoli meccanici, termici, chimici ed elettrici.

—

Per osservare il decorso generale della funzione degli atri nel cuore embrionale, mi son servito d'un mezzo assai semplice: passavo una legatura sul cuore, qualche millimetro al di sotto del solco atrio-ventricolare, e asportavo la punta ventricolare; passavo l'uncino nella sostanza del ventricolo rimasta, e registravo i movimenti dei soli atri, sempre pieni di sangue.

Lo scopo principale di questa ricerca fu di vedere se gli atri del cuore embrionale presentano le oscillazioni del tono. Ma debbo

Digitized by Google

dire subito, che, sebbene il tracciato atriale non sia sopra una linea perfettamente orizzontale e parallela all'ascissa, e presenti qua e là delle ondulazioni brevi o lunghe, non è possibile affermare con sicurezza che queste corrispondano ad oscillazioni del tono quali noi abbiamo visto negli atri degli anfibi, per non ricordare quelle più ampie degli atri di tartaruga. Ciò del resto non deve maravigliare, perchè oscillazioni simili invano ho cercato anche negli atri di *Lacerta viridis*, di *Tropidonotus* e di *Anguilla*, pur adoperando sempre lo stesso metodo.

Ciò che colpisce, nell'osservare un tracciato atriale (Ved. Tav. III, Fig. 6, 7) è l'uniformità sua e la lunga durata della funzione, che si spegne a grado a grado.

—

Se però tale è il decorso generale della funzione d'un cuore embrionale, nelle migliori condizioni di esperimento, spesso accade di osservare nel tracciato una quantità tale di irregolarità, da sfidare qualsiasi descrizione. Queste irregolarità riguardano non solamente il ritmo fondamentale, ma anche il tempo secondo cui si succedono le sistoli, e la loro forma. Bastano oscillazioni della temperatura non molto considerevoli, un incipiente disseccameto del cuore, una trazione abnorme esercitata su di esso dalla penna, per provocarle.

Mi proverò a riportarne alcuni esempi, perchè queste forme, o forme analoghe di ritmo abnorme, occorrono poi spesso in casi patologici, e non è, perciò, inutile conoscerle. Esse hanno, come vedremo, anche un interesse teoretico.

Una delle più curiose anomalie è quella che si osserva nella Fig. 29: le contrazioni cardiache costituiscono dei gruppi aventi forma fusata, in ciascuno dei quali, cioè, le prime contrazioni sono assai basse, per poi crescere nella parte ventrale del fuso e nuovamente diminuire all'estremo opposto: il passaggio dalle une alle altre è graduale e regolarissimo, e il fenomeno si ripete un certo numero di volte. Ho osservato questo fenomeno in cuori che si trovavano in condizioni ottime d'esperimento, isolati o no dall'embrione (Ved. Tav. III, Fig. 5, in principio).

Fig. 29. — Embr. R. (24. III, 5 pm. - 5. IV, 9 am). Cuore pieno di sangue. Grande frequenza delle contrazioni. Grande velocità del cilindro. Temp.: 38° C.

Digitized by Google

Una semplice variazione della forma accennata sopra dev'essere quest'altra, in cui le variazioni di altezza delle singole contrazioni si osservano solo da un lato del tracciato, mentre dall'altro corrispondono una o due contrazioni più alte al centro di ciascun gruppo. La linea inferiore del tracciato ricorda lontanamente le oscillazioni del tono atriale della tartaruga o degli anfibi.

Fig. 30 — Embr. T¹ (9, IV, 9 am. - 23. IV, 9 am). Cuore vuoto di sangue, per taglio dell'aorta. Velocità media del cilindro. Temp.ª in principio molto bassa (33° C), in seguito: 38° C.

Un altro fenomeno, non raro ad osservarsi anche pochi minuti dopo la sospensione del cuore, quando ancora non si può davvero

1.

2.

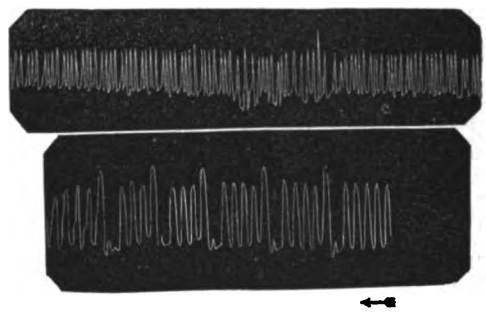


Fig. 31. — 1. Embr. B. (di giorni 13 ³/₄). Velocità media del cilindro. Temp.ª: 38°, 5 C.
2. Embr. M² (7. IV, 9 am. - 25. IV, 3 pm). Velocità media del cilindro. Temp.ª: 37°, 5 C.

pensare ad esaurimento, è la formazione di gruppi periodici di forma svariatissima. Il numero delle contrazioni costituenti un

1.

2.

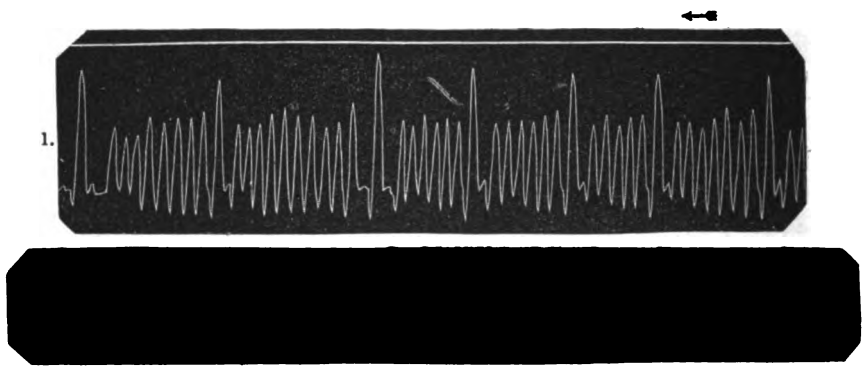


Fig. 32. — 1. Embr. G¹ (2. IV, 10 am. - 15. IV, 9 am.). Velocità media del cilindro. Temp.ª: 38° C.
2. Embr. T⁴ (1. V, 3 pm. - 16. V, 3 ½ pm.). Grande velocità del cilindro. Temp.ª: 38° C.

gruppo è quello che di più variabile si possa immaginare, da due in su. Ciò che costituisce il distacco tra un gruppo e l'altro è, per

Digitized by Google

lo più, una pausa più lunga, seguita da una sistole più alta delle rimanenti del gruppo, o è una semplice pausa più lunga fra due sistoli consecutive, o sono due o più sistoli atriali, cui non tengon dietro le corrispondenti sistoli ventricolari. Nelle figure seguenti si trovano vari esempi di queste anomalie del ritmo.

Le contrazioni che fanno parte di ciascun gruppo non sempre hanno uguale ampiezza; più spesso alla prima, più alta, succedono contrazioni sempre meno escursive e più frequenti, e, fatto degno di nota, mentre le prime o la prima solamente, più ampie, hanno accennata la sistole atriale, le ultime ne sono affatto prive. Sembra

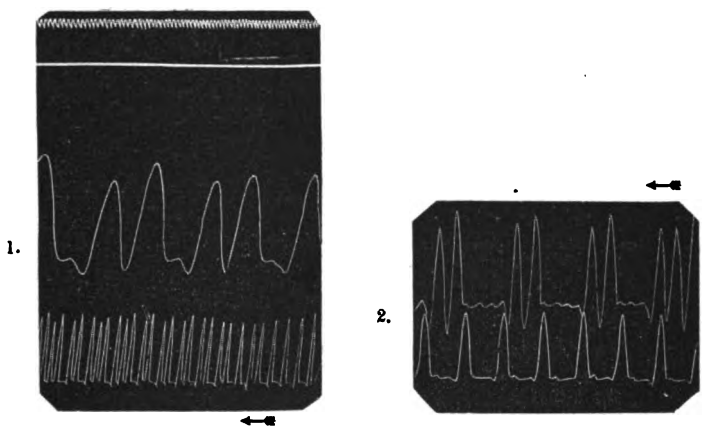


Fig. 33. — 1. Embr. A^2 (9. IV, 9 am. - 23. IV, 4 pm.). Il tracciato superiore è registrato a grande, l' inferiore a piccola velocità del cilindro. Temp.ª: 38° C. Tempo: $^1/_{20}$''
2. Embr. C^2 (11. IV, 8 pm. - 24. IV, 7 am.). Grande velocità del cilindro. Temp.ª: 38°, 5 C.

dunque, come se, periodicamente, la velocità di trasmissione dell'onda contrattile subisca un rallentamento, più o meno grande, che può perfino passare in una breve pausa del cuore; e che vi sia in ciascun gruppo, un aumento progressivo di questa velocità, dalle prime alle ultime rivoluzioni cardiache, perchè nelle ultime le varie fasi di ciascuna rivoluzione si succedono con tale rapidità, che nel tracciato non appariscono, perchè nascoste dall'inerzia della leva scrivente.

Ciò spiega l'aspetto del tracciato, sempre che il cuore funzioni con grandissima frequenza.

Nei casi in cui codeste anomalie del ritmo raggiungono il più alto grado, non è possibile stabilire un tipo, e noi ci troviamo davanti a vere aritmie. Le contrazioni cardiache si succedono disordinatamente, hanno forma, ampiezza, durata diverse; sembra che il cuore pulsi all'impazzata, senza alcun governo, senza alcuna misura.

Digitized by Google

Nella figura seguente sono raccolte diverse parti del tracciato di un cuoricino assai giovine. In alto si vede un pezzo di tracciato

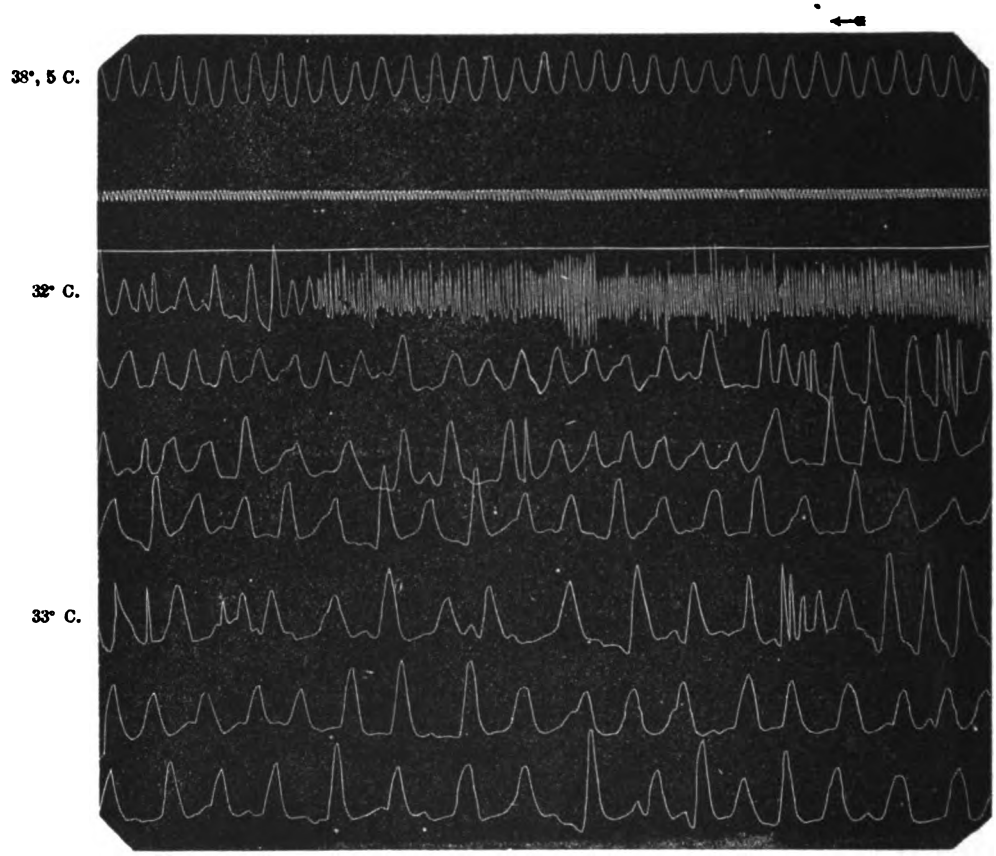


Fig. 34. — Embr. C. (4, III, 9 am. - 16. III, 8 am). Vari tracciati del medesimo cuore. La temperatura iniziale è 38° 5, C; in seguito, 32° - 33° C. Tempo: $^1/_{20}$''.

normale; tutte le altre curve furono registrate qualche tempo dopo avere abbassato considerevolmente (a 33°–32° C.) la temperatura della camera umida.

Fig. 35. — 1. Embr. B. di giorni 13 $^3/_4$) Temp.ª: 38°, 5 C. Piccola velocità del cilindro.
2. Embr. D¹ (26. III, 1 pm. - 9. IV, 3 pm). Velocità media del cilindro. Temp.ª: 37°, 5, C.

Digitized by Google

In certi casi, poi, non vi sono due sistoli, in un lungo tratto di tracciato, che si somiglino tra loro: è il vero *delirium cordis*.

—

Ma lo studio più approfondito dei tracciati presi a grande velocità del cilindro, ci svela altre più minute anomalie, che riguardano, più che il decorso generale della funzione, le singole rivoluzioni cardiache, e ci fa penetrare più addentro nel meccanismo della funzione cardiaca embrionale.

Scelgo le principali di queste anomalie:

1. *Sdoppiamento della sistole atriale* (Fig. 36).

Non è il caso di pensare a due sistoli atriali precedenti la sistole ventricolare, perchè le due piccole elevazioni si fanno sopra una medesima linea ascendente e appartengono a una sola rivoluzione cardiaca. Che la prima delle due piccole elevazioni non sia dovuta alla contrazione del seno, è dimostrato dal fatto che entrambe hanno la medesima ampiezza, e da che nei miei tracciati solo eccezionalmente è registrata la sistole del seno. Trattasi, dunque, d'una mancanza di sincronismo della funzione atriale.

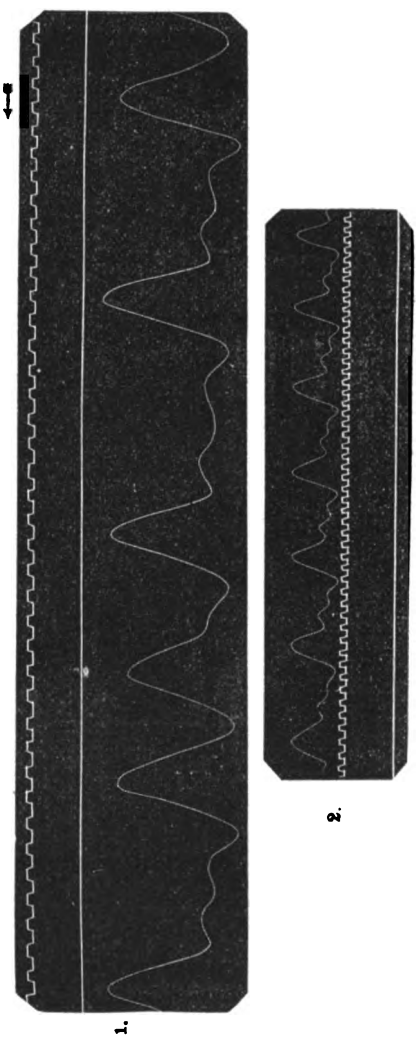


Fig. 36. — 1. Embr. W, (24. III, 5 pm. - 7. IV, 2 pm.). Temp.ª: 39° C. Tempo: 1/10".
2. Embr. U¹ (9. IV, 9 am. - 23. IV, 9½ am). Temp.ª: 37°, 5 C. Tempo: 1/10".

2. *Forma tricrota del cardiogramma*, in cui cioè, una sistole ventricolare insorge fra due sistoli atriali. Il fenomeno somiglia un po' a quello descritto da v. Bezold, in seguito alla legatura del seno venoso, nel cuore di rana così immobilizzato. Toccando con un ago l'atrio, egli osservava una contrazione dell'atrio, poi una del ventricolo, e poi ancora una dell'atrio; dopo di che, il cuore si arrestava.

In casi come i nostri, se non si vuole ammettere che le due

Digitized by Google

contrazioni atriali appartengono a una medesima rivoluzione cardiaca, ciò che implicherebbe un'altra forma di sdoppiamento della sistole atriale, bisognerebbe credere che la seconda sistole atriale appartenesse a un'altra rivoluzione cardiaca, in cui la sistole ventricolare fosse abortita. Ciò è poco probabile. Basta guardare (Fig. 37) il ritmo caratteristico e il tempo con cui si succedono i movimenti cardiaci, per escludere, senz'altro, quest'ultima ipotesi. Ma è anche molto probabile che questo ritmo sia semplicemente l'espressione di due onde di contrazione reciproche, e che la fase terminale dell'onda peristaltica interferisca con la fase iniziale dell'onda

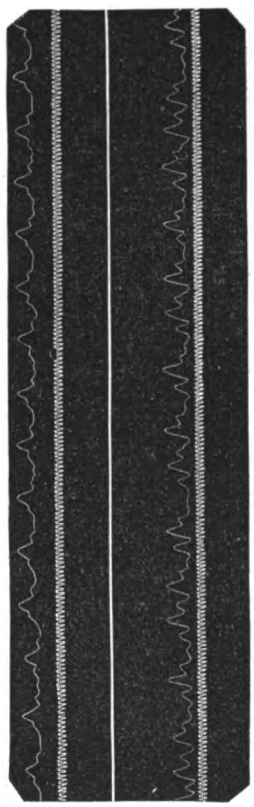


Fig. 37. — 1 Embr. U¹ (9. IV, 9 am. - 23. IV, 9½ am.). Temp.*: 37°, 5 C. Tempo: 1/10".
2. Embr. P (23. III, 9 am. - 3. IV, 2½ pm.). Temp.*: 38°, 5 C. Tempo: 1/10".
3. Embr. D² (12. IV, 8 pm. - 24. IV, 7½ am.). Temp.*: 37°, 5 C. Tempo idem.
Varie forme di cardiogramma.

antiperistaltica, fondendosi apparentemente nell'unica sistole ventricolare del tracciato; in altre parole, che la sistole ventricolare, che è la manifestazione motoria terminale della prima onda, sia contemporaneamente il punto d'origine della seconda.

3. Da questa alla *forma antiperistaltica semplice* della contrazione cardiaca, è facile il passaggio, e, di solito, essa succede alla forma precedente. La curva cardiografica diventa così catacrota (Fig. 38).

Digitized by Google

In questi casi oltre all'età dell'embrione (fine del 13° giorno), degno di nota è il fatto che trovo registrato nel giornale delle esperienze: « nell'aprire il torace, la punta della forbicina ferì il ventricolo, e ne uscì un po' di sangue ». Vedremo quale importanza può avere questo fatto nell'interpretazione delle anomalie, che veniamo descrivendo.

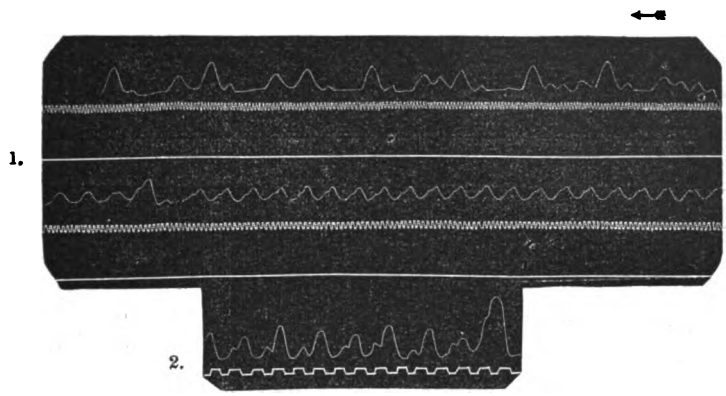


Fig. 38. — 1. Embr. M. (23. III, 9 am. — 3. IV, 9½ am.). Temp.ª: 37°, 5 C. Tempo: $^1/_{10}''$.
2. Embr. E¹ (28. III, 9 am. - 10. IV, 8 am.). Temp.ª: 38° C. Tempo: $^1/_{10}''$. Onde antiperistaltiche.

4. Un'altra anomalia non rara, che si può osservare anche in qualcuno dei tracciati precedenti, e che si vede nettamente nella

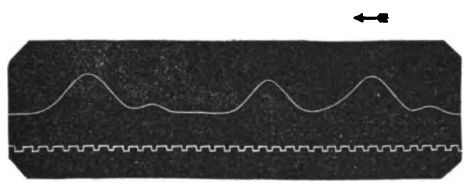


Fig. 39. — Embr. E (23. III, 9 am. - 27. III, 8 am.). Temp.ª: 38°, 5 C. Tempo: $^1/_{10}''$. Tracciato fotograficamente ridotto della metà.

figura 39, è il comparire di una specie di estrasistole spontanea, insorgente sempre alla fine della linea diastolica precedente; sicchè nel cardiogramma manca solamente il tratto corrispondente alla successiva sistole del seno e dell'atrio.

Si deve credere che una sola eccitazione proveniente dal seno possa bastare a provocare due sistole ventricolari successive, o che l'effetto meccanico della prima sistole faccia da stimolo provocando la seconda, dato uno speciale stato di eccitabilità dei ventricoli?

Un altro fatto, che bisogna prendere in considerazione, è che questa specie di estrasistole spontanea non è seguita da riposo compensatorio, come l'estrasistole provocata.

Digitized by Google

Come si vede meglio nella fig. 40, l'intervallo 2-2' (Vs-V's), in questo caso, è uguale a 1",73, e l'intervallo 2'-2" (V's-V"s) è uguale a 2",1; se, però, si sottrae da questo l'intervallo $2^x - 4^x$ (principio $V^x s$- fine $V^x d$), che è uguale a 0",55, si ha l'intervallo 2'-2"= 1",55; vale a dire, la rivoluzione cardiaca, in cui cade l'estra-

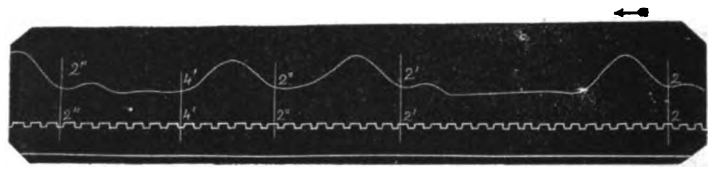


Fig. 40. — Embr. E. (Ved. Fig. precedente). Questo tracciato è una continuazione del precedente. Tempo: 1/10". Tracciato fotograficamente ridotto della metà.

sistole, ha una durata minore della precedente: 1",55 < 1",73, e, approssimativamente, di tanto (0", 37) quanto dura l'estrasistole (0",55) (propriamente, anzi, un po' meno: 0",37 < 0",55.) — Invece di riposo, ci sarebbe adunque un accorciamento del periodo postsistolico: ciò esclude interamente che si tratti di una vera estrasistole. Onde l'interpretazione più probabile mi sembra questa: dai ventricoli, dove s'è compiuta la prima contrazione, parte un'onda antiperistaltica, la cui fase terminale (contrazione degli atri) manca nel tracciato. È un'onda antiperistaltica, che s'inizia quando i ventricoli sono entrati nel periodo di riposo diastolico, e a un certo punto sembra interrotta. Ma si tratta d'un'interruzione reale o apparente? Perchè fosse reale, bisognerebbe ammettere particolari alterazioni nei tramiti muscolari che stabiliscono la continuità fisiologica fra gli atri e ventricoli, per cui l'onda d'eccitazione reciproca verrebbe a trovare a un certo punto resistenze insolite e insuperabili. Se l'interruzione è apparente, vuol dire che si tratta d'un fenomeno d'interferenza tra la fine dell'onda reciproca e il principio dell'onda diretta successiva, già iniziatasi nel seno.

Quest'ultima ipotesi, come ho detto, mi sembra la più probabile.

—

Proviamo ora a renderci ragione di queste anomalie.

Il fatto che esse sono piuttosto frequenti nel cuore embrionale, e che bastano cause relativamente lievi per produrre questi disturbi del ritmo e della forma delle singole contrazioni, deve avere il suo fondamento nella struttura dell'organo medesimo. Rammentiamo ch'esso è fatto d'un tessuto assai molle e ricco di acqua, in cui gli elementi di sostegno non hanno raggiunto un grado di solidità sufficiente, e gli elementi specifici sono anch'essi certamente meno resistenti che allo stato adulto. Intanto, condizione essenziale per la normale conduzione dell'onda d'eccitazione è che le parti per

Digitized by Google

cui questa si fa — nel nostro caso le cellule muscolari — non subiscano in alcun punto, nonchè una lesione di continuo, nemmeno un'alterazione anche piccola della loro struttura. Ogni alterazione comunque prodotta, o per mezzi chimici o meccanici o termici, non solamente stabilisce una resistenza locale, ma determina in quel punto una differenzazione artificiale, per così dire, del tessuto.

Un'altra particolarità istologica dei cuori embrionali dev'essere una minore differenzazione delle cellule muscolari, non solo generale, se messe a confronto con quelle d'un cuore adulto, ma sopratutto locale. Voglio dire che nel cuore embrionale, le differenze istologiche tra i suoi vari segmenti non si sono ancora sufficientemente accentuate. Deve esistere, in altre parole, una certa uniformità di struttura, residuo della quasi assoluta uniformità riscontrata nei primissimi stadi del suo sviluppo.

Dunque, facile alterabilità e relativa uniformità di struttura sono le due note caratteristiche del cuore embrionale.

Da ciò segue che, in primo luogo, alterazioni locali minime rendono facile la reciprocità del movimento cardiaco, ossia l'insorgere di onde di contrazione antiperistaltiche, che è una delle cause delle anomalie riscontrate. Se, infatti, nel cuore adulto, le differenze normali di struttura esistenti tra il punto d'origine e il punto d'arrivo dell'onda d'eccitazione non sono tali da rendere impossibile la conduzione reciproca[92] d'uno stimolo accidentale, benchè in condizioni ordinarie quelle stesse differenze siano la causa della costante direzione dell'onda d'eccitazione; *a fortiori* tale conduzione reciproca dev'esser possibile nel cuore embrionale. Ed invero, noi vediamo che, non di rado, un movimento antiperistaltico si origina, in modo che a noi sembra spontaneo.

In secondo luogo, nel metodo della sospensione, il seno e gli atri sono i meglio difesi da stiramenti abnormi e disturbi meccanici d'ogni genere, poichè la trazione si esercita principalmente sui tronchi arteriosi, che si distendono a guisa di briglie, sostenendo quelle altre parti più delicate. Il segmento di cuore, invece, meno difeso, sia perchè non sostenuto, sia perchè i tessuti connettivali non sono ancora solidi abbastanza, sia per la speciale struttura e l'esiguità delle cellule muscolari, che vi si trovano, è quel segmento che stabilisce la continuità muscolare anatomica e fisiologica fra atri e ventricoli, e che, all'11° giorno di sviluppo, è già introflesso nelle cavità ventricolari (His jun.[37]).

Come risulta dalle ricerche di Gaskell[41,84-87] e di His jun.,[37] in questo delicato tratto d'unione muscolare atrio-ventricolare, trovansi cellule che, anche allo stato adulto del cuore, conservano il tipo embrionale, e costituiscono le così dette *Blockfasern* dei tedeschi, perchè in esse l'onda d'eccitazione subisce un considerevole

Digitized by Google

ritardo. Poichè oramai le maggiori probabilità stanno per l'ipotesi che la conduzione dell'eccitazione nel cuore si faccia attraverso la sostanza muscolare (Engelmann[89,91]), e l'unica connessione fisiologica tra gli atri e i ventricoli è stabilita da questi scarsi fascetti di cellule muscolari, è chiaro che l'integrità loro ha un'importanza fondamentale per la funzione ventricolare. Ora, nel cuore adulto questi fasci hanno una tal posizione, che difficilmente uno stiramento, anche brusco, potrebbe interromperne in un punto qualsiasi la continuità. Ma nel cuore embrionale gli anelli connettivali degli orifizi atrio-ventricolari, le radici dei veli valvolari, l'attacco del setto interventricolare, tutto ciò, insomma, che nell'organo adulto stabilisce la difesa di quei fasci muscolari, deve avere una consistenza così piccola e tale una lacerabilità, che l'interruzione, almeno parziale, di essi dev'esser la conseguenza della più lieve distensione, della più piccola pressione sulla regione del solco atrio-ventricolare. D'altra parte, la facile penetrabilità dei tessuti embrionali deve permettere che su questi elementi muscolari, prima che sui rimanenti, agiscano le sostanze tossiche, siano esse liquide o gazose.

E, infatti, tutto fa credere che le cose stiano realmente quali noi le abbiamo teoricamente supposte. Ad ogni insulto meccanico d'una certa intensità, ad ogni azione tossica alterante la sostanza contrattile, il cuore embrionale risponde quasi sempre, dapprima, con l'arresto dei ventricoli. Basta vedere l'azione dei vapori di cloroformio o di piccola quantità d'un sale potassico, etc., in seguito alla quale i ventricoli sono sempre i primi a cessare di contrarsi. Ma sarebbe errore gravissimo credere che essi siano i primi ad esser colpiti più intensamente dal veleno. Infatti quelle sostanze aboliscono anche l'eccitabilità della muscolatura del cuore; eppure, quando i ventricoli non si contraggono più, e anche quando il seno e gli atri hanno cessato di pulsare, i primi sono pur sempre eccitabili, e solo più tardi perdono tale proprietà, perchè la profonda alterazione chimica che quelle sostanze provocano nella cellula muscolare solo ora ha invaso tutta la parete ventricolare.

È evidente, dunque, che in questi e simili casi, l'arresto dei ventricoli è dovuto all'alterazione dei fascetti muscolari anastomotici tesi fra gli atri e i ventricoli, e, di conseguenza, all'interruzione temporanea o permanente dell'onda d'eccitazione.

Questa è, secondo il mio modo di vedere, un'altra causa principale delle anomalie del ritmo e della contrazione cardiaca che si osservano non infrequentemente nel cuore embrionale. Le sistoli ventricolari abortite, le varie specie di ritmi periodici, non provocati da speciali trattamenti del cuore, alcune aritmie ed alloritmie, le forme che il Luciani chiamò *mattaccine*, etc., sarebbero causate

Digitized by Google

da alterazioni di diverso grado della proprietà conduttrice dei fascetti muscolari in questione, così delicati e ai quali pur tanta parte della funzione cardiaca è legata.

Io non credo, finalmente, che qualche cosa si opponga ad estendere questa ipotesi, che ha la sua base nella dottrina fisiologica dell'Engelmann e nella scoperta anatomica di Gaskell e di His jun., e che, spero, sarà dai fisiologi tenuta presente nel giudicare di alterazioni sperimentali della funzione cardiaca, ad estenderla, dico, anche alla patologia umana.

Processi morbosi generalizzati (degenerazioni, infiltrazioni flogistiche, pressioni abnormi causate da versamenti intrapericardici, alterazioni della nutrizione locale, etc.) colpiranno primitivamente e prevalentemente questi fascetti muscolari; onde la sequela delle aritmie e alloritmie che i clinici vedono precedere di tanto la paralisi del cuore.

4. FREQUENZA DELLE PULSAZIONI CARDIACHE. IL CARDIOGRAMMA.

Non ho bisogno di ricordare come l'Engelmann illustrasse ampiamente il cardiogramma ottenuto col metodo della sospensione, e tutti i suoi particolari. Per rendermi famigliare il metodo, ho fatto numerose esperienze sul cuore di rana, confermando pienamente le osservazioni generali di quell'Autore.

Anche i cardiogrammi del cuore embrionale, convenientemente interpretati, affermano la bontà del metodo, senza del quale, forse, non sarei mai riescito a tenere in vita quell'organo così delicato per ore intere dopo l'estrazione dell'embrione dall'uovo.

Il cardiogramma dell'embrione di pollo, a qualsiasi periodo di sviluppo, non differisce in nulla di essenziale da quello del pulcino neonato e degli altri animali adulti. Le sole altezze di contrazioni variano sensibilmente; ma ciò dipende dalla lunghezza del cuore, nei vari periodi, e dal punto in cui è infisso l'uncino. Questo punto è impossibile che sia sempre lo stesso nelle varie esperienze, per quanto io mi sia sempre sforzato di trafiggere il cuore il più che m'era possibile vicino alla punta; sia perchè durante l'uncinamento l'organo pulsa vivacemente e cambia continuamente di dimensioni, sia perchè talora è conveniente uncinarlo a qualche distanza dalla punta per evitare la lacerazione, specialmente quando si tratta di embrioni assai giovani. Resta dunque inteso che le altezze di contrazione non debbono essere paragonate tra loro nei diversi casi; ciò che non impedisce di affermare in via generale che i cardio-

Digitized by Google

grammi di cuori giovanissimi sono di molto più piccoli di quelli scritti da cuori più sviluppati. Nella fig. 41 si vede una quantità di cardiogrammi presi da un pulcino neonato, successivamente.

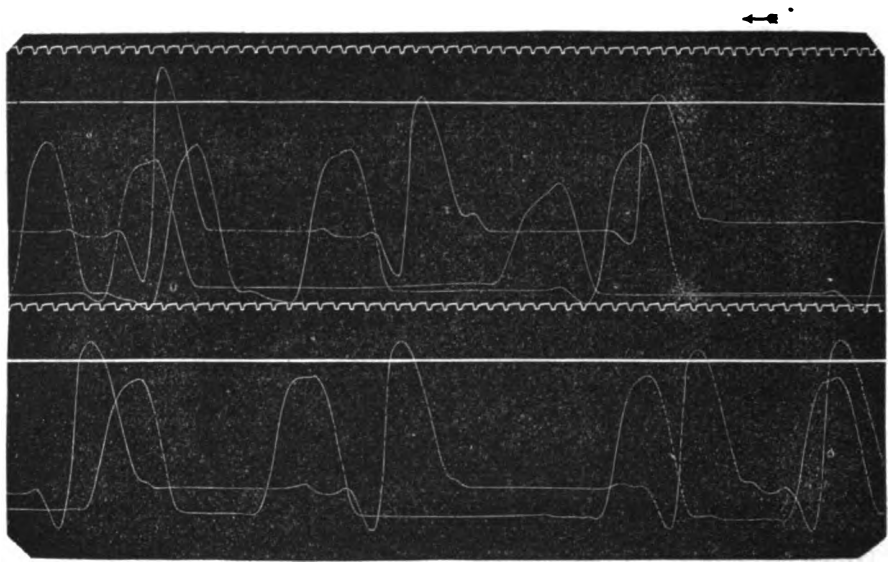


Fig. 41. — Pulcino nato da qualche ora. Temp.ª: 38° C. Tempo: $^1/_{12}$". Varie forme di cardiogramma.

Il cuore era pieno di sangue; la sospensione era riuscita benissimo. Ciò che caratterizza questo tracciato è la varietà di forma delle singole contrazioni; e si scorge subito che tale varietà dipende unicamente dalla frequenza del ritmo cardiaco, o meglio dalla

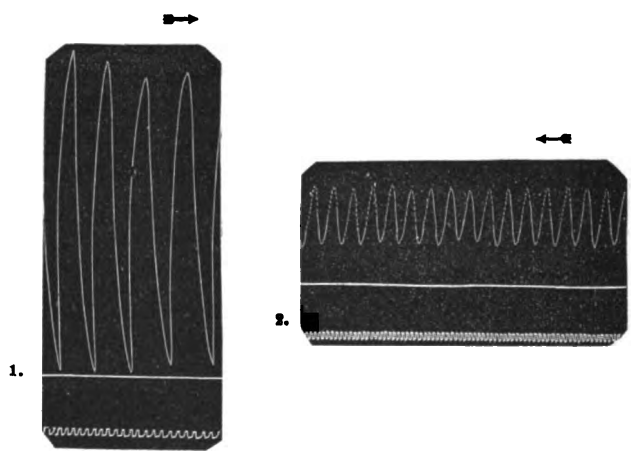


Fig. 42. — 1. Embr. V⁴ (1. V, 3 pm. - 17. V, 11 am.) Temp.ª: 38° C. Tempo: $^1/_{12}$".
2. Embr. R (24. III, 5 pm. - 4. IV, 10 am.) Temp.ª: 37°, 5 C. Tempo: $^1/_{10}$". Grande frequenza delle pulsazioni cardiache. Tracciati normali.

durata di ciascuna rivoluzione. Se tale durata è molto piccola: R = 0",4 — 0",45, il che corrisponderebbe a una frequenza media

Digitized by Google

di circa 140-150 pulsazioni al minuto, il tracciato non rivela alcuna ondulazione sulla curva cardiaca, e le contrazioni si succedono senza alcun accenno di pausa tra l'una e l'altra, come nei due esempi della fig. 42.

È chiaro che questa frequenza deve corrispondere molto approssimativamente a quella normale, alla frequenza cioè che presenta il cuore d'un embrione che si trovi nell'interno dell'uovo. Ma è chiaro altresì che con una simile frequenza del palpito cardiaco, molte esperienze sarebbero assai difficilmente attuabili.

Se, invece, la durata di ciascuna rivoluzione cardiaca è un po' maggiore: R = 0″,55 — 0″,8, e in proporzione aumenta l'intervallo Vs — As = 0″,46, il che corrisponde a una frequenza di circa 109-75 contrazioni al minuto, allora comincia a vedersi nettamente sulla curva l'elevazione corrispondente alla As, tanto nei tracciati del cuore di pulcino neonato, come in quelli di cuore embrionale. (Ved. Tav. III, Fig. 1, 2).

La curva corrispondente alla Vs, nei miei tracciati è, per lo più, priva di ondulazioni accessorie; e non è difficile trovarne la ragione, se si ammette con l'Engelmann che le ondulazioni dell'altipiano sistolico son dovute allo svuotamento dei ventricoli nei vasi

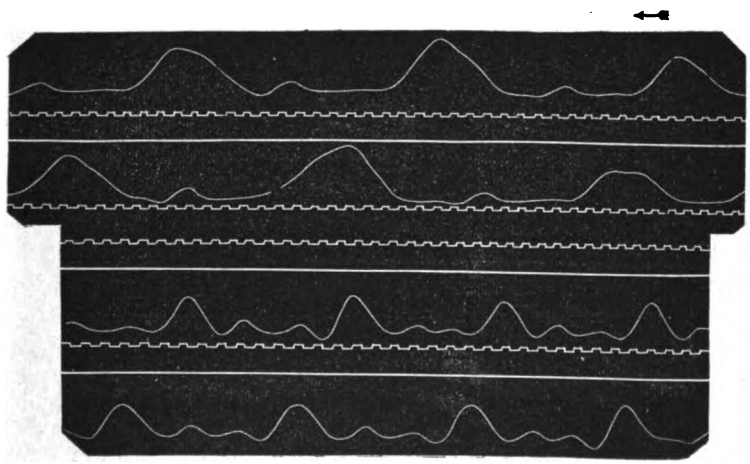


Fig. 43. — Embr. W. (24. III, 5 pm. - 7. IV, 2 pm.) Temp.ª: 38° C. Tempo: 1/10″. Velocità massima del cilindro. I due tracciati superiori furono presi, quando il cuore era ancora pieno di sangue; i due inferiori, dopo averlo svuotato mediante un piccolo taglio in un atrio. Il tracciato è stato fotograficamente ridotto della metà.

arteriosi che se ne dipartono. Infatti, condizione indispensabile per osservarle è che il cuore sia ripieno di sangue, come allo stato normale, e che la tensione dei tronchi arteriosi, cui è sospeso, non sia tale da impedire questo svuotamento. Io mi son voluto assicurare dell'esattezza dell'interpretazione data dall'illustre fisiologo di Utrecht, ripetendo in vario modo sul cuore di rospo le medesime

Digitized by Google

esperienze. Costantemente ho osservato che lo svuotamento dei ventricoli o una distensione eccessiva dei tronchi arteriosi facevano scomparire le ondulazioni anzidette.

Fig. 44. — Embr. T¹ (9. IV, 9 am. - 23. IV, 9 am.) Temp.ª: 38° C. Il tracciato superiore è preso prima, l'inferiore dopo lo svuotamento degli atri.

Lo stesso ho potuto verificare nei cuori embrionali, come si vede dai tracciati della figura 43.

Dopo aver registrato a lungo la funzione del cuore pieno di sangue, con la punta delle forbicine praticavo una piccolissima apertura in uno degli atri: tosto il cuore si svuotava dal sangue. Il tracciato preso subito mostra l'effetto non solo dello svuotamento, ma anche del trauma; in quanto che si scorge che non solamente è scomparsa l'ondulazione esistente sull'altipiano sistolico, ma è comparso uno sdoppiamento dell'As, dovuto probabilmente a che la ferita d'un atrio ha distrutto il normale sincronismo funzionale di quel segmento cardiaco. L'affrettamento delle contrazioni è, poi, conseguenza dello stimolo meccanico.

Lo stesso si osserva nella fig. 44, dove, però, manca lo sdoppiamento della As, o vi è appena accennato.

Se gli atri vengono tagliati tutt'e due, in modo che di loro non resti che qualche listerella muscolare che basti a condurre l'onda d'eccitazione, il tracciato non rivela modificazioni notevoli, ad eccezione di una diminuzione dell'altezza del cardiogramma e della scomparsa dell'elevazione dovuta alla As. (Fig. 45).

Se nel maggior numero dei miei tracciati queste ondulazioni della curva non si vedono, egli è perchè, per quanta cura io abbia messo nella preparazione degli embrioni, non ho potuto evitare che essi perdessero una piccola quantità di sangue, quanto basta perchè la tensione endovasale non raggiunga quel grado necessario alla produzione del fenomeno. Ma un altro fattore influisce sull'apparire o no di esso, fattore che nelle esperienze di Engelmann sul cuore di rana non entrava per nulla. Parlo della frequenza del ritmo cardiaco. Più volte m'è accaduto di osservare che un cuore, in sul principio, non presentava alcuna traccia di ondulazioni sul

Digitized by Google

suo cardiogramma, mentre queste comparivano quando la durata di ciascuna rivoluzione cardiaca cominciava ad aumentare considerevolmente. Lo stesso fatto si scorge nel tracciato dato dal cuore

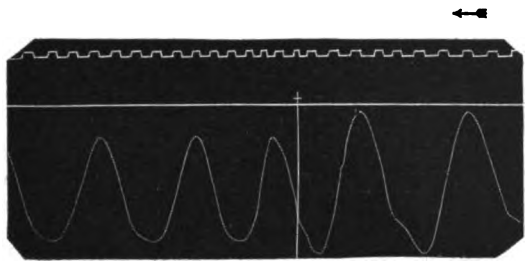


Fig. 45. — Embr. L. (23, III, 9 am. - 3. IV, 8 am.) Temp.ª: 38, 5° C. Tempo: $^1/_{10}$". In corrispondenza della linea verticale si tagliano entrambi gli atri.

di pulcino neonato (Fig. 41): i cardiogrammi più ampi, in cui Vs + Vd = 0',59 circa, presentano evidenti ondulazioni sull'altipiano sistolico, senza che il cuore si sia svuotato del sangue che conteneva.

—

Per determinare a qual punto del cardiogramma corrisponde un dato momento della rivoluzione cardiaca, ho seguito un metodo, che se non è rigorosamente esatto, pure può servire per la determinazione dei momenti principali. Esso consiste in ciò che, mentre seguo attentamante con lo sguardo i movimenti dei vari segmenti cardiaci, registrati sopra il cilindro rotante a grande velocità, con un segnale elettro-magnetico Depréz, di cui chiudo istantaneamente il circuito toccando un tasto da telegrafista inserito in esso, segno sulla linea dell'ascissa un dato momento della rivoluzione cardiaca, mentre un altro segnale Depréz segna il tempo. Naturalmente, in simili determinazioni entra un elemento personale consistente nella durata del tempo di reazione, e tutto sta a diminuirlo per quanto è possibile e ottenere che sia costante in tutte le determinazioni. Ciò si ottiene esercitandosi preventivamente sopra cuori di embrioni, pulsanti con frequenza più e più crescente; e una certa costanza si riesce a raggiungerla presto, quando si tratta, come nel nostro caso, di movimenti regolarmente ritmici, secondo le osservazioni di Martins. Il tempo di reazione può essere, poi, calcolato a parte, e si può fare sul tracciato la corrispondente correzione.

I momenti principali da me determinati sono:

1° il principio delle sistole atriale: *principio As;*

2° il principio della sistole ventricolare: *principio Vs;*

Digitized by Google

3° il principio della diastole ventricolare: *principio Vd;*
4° la fine della diastole ventricolare; *fine Vd.*

Mi è necessario avvertire che il momento corrispondente alla *fine Vd* non è determinabile con la semplice ispezione, perchè non corrisponde a un movimento distinguibile del cuoricino; sicchè i valori che vi corrispondono e il segno che la indica nel cardiogramma sono affatto arbitrari e denotano solamente il momento in cui la penna ha raggiunto l'estremo inferiore della linea diastolica, non la vera fine della diastole ventricolare, che nessuno saprebbe determinare con sicurezza.

Altre determinazioni, sia per la piccolezza dell'organo e l'esiguità dei movimenti, sia perchè il cuoricino era con le sue parti basali affondato nel cavo toracico, e l'embrione stesso trovavasi al fondo della camera umida, mi sembrarono quasi impossibili a fare con una certa esattezza; onde presto vi rinunziai affatto. Così p. e., sarebbe stato interessante determinare in più casi che non abbia potuto, e con maggiore esattezza, il momento della Si s. Nei pochi casi in cui è registrato nel cardiogramma, la funzione cardiaca è straordinariamente depressa e assai differente dalla funzione normale. Negli altri casi, che sono i più, non apparisce sul cardiogramma, sia perchè le pulsazioni si succedono con grande frequenza, sia perchè il movimento impresso alla leva dal seno d'un cuoricino embrionale dev'esser così esiguo che essa non è capace di registrarlo. In questi casi, a giudicare dalle poche osservazioni dirette e da quanto si verifica nei cuori adulti di altri animali, la Si s cade in corrispondenza della linea diastolica della curva precedente, o a dirittura avanti il principio della Vd della stessa.

Dalle figure che seguono si può agevolmente rilevare il metodo seguito per determinare i valori delle singole fasi di una rivoluzione cardiaca; metodo che non differisce da quello descritto da Engelmann.

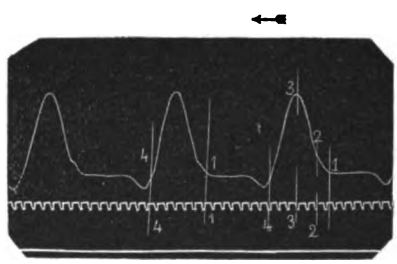


Fig. 46. — Embr. H² (11. IV, 9 am. - 24. IV, 3 pm.). Cuore isolato dall'embrione. Temp.ª: 38° C. Tempo: 1/12".

In poche parole si può riassumere così: Segnando nei cardiogrammi con O il momento corrispondente al principio della Si s, come quello che inizia la rivoluzione cardiaca, i numeri seguenti:

Digitized by Google

1, 2, 3, 4 corrispondono rispettivamente ai momenti: principio As, principio Vs, principio Vd, fine Vd. Le frazioni di secondo scritte a lato di ciascun simbolo indicano o l'intervallo di tempo che decorre da O = Si s al momento determinato, o quello che intercede

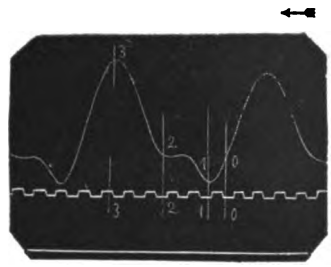


Fig. 47. — Embr. G¹ (2. IV. 9 am. - 15. IV, 9 am.). Cuore *in situ*. Temp.ª: 37,5° C, Tempo: $^1/_{10}$''.
0. = principio Si s
1. = » A s . . . . . 0'', 07
2. = » V s . . . . . 0'', 2
3. = » V d. . . . . 0'', 24

tra il momento determinato e il precedente. In quest' ultimo caso, i numeri indicanti le frazioni di 1'' sono sottolineati.

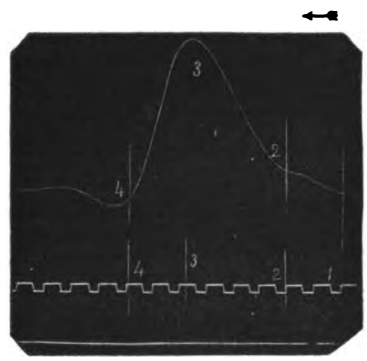


Fig. 48. — Embr. D (5. III, 8 am. - 19. III, 8$^1/_2$ am.) Temp.ª: 38°,5 C. Tempo: $^1/_{10}$''.
1. = principio di A s
2. = » » V s . . . . 0'', 2
3. = » » V d . . . . 0'', 38
4. = fine » V d . . . . 0'', 23

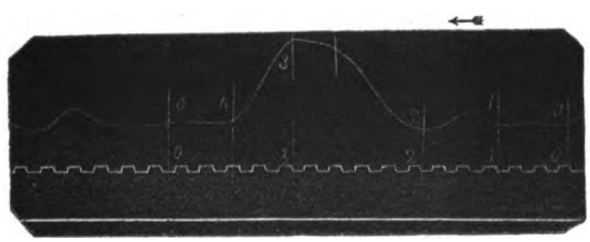


Fig. 49. — Embr. W (24. III, 5 pm. - 7. IV, 2 pm.) Temp.ª: 38° C. Tempo $^1/_{12}$''.
0. = principio Si s
1. = » A s. . . . . 0'', 20
2. = » V s. . . . . 0'', 47
3. = » V d. . . . . 0'', 90
4. = fine V d. . . . . 1'', 08
R . . . . . 1'', 28

Digitized by Google

Dai valori ottenuti si possono poi calcolare altri dati importanti come:

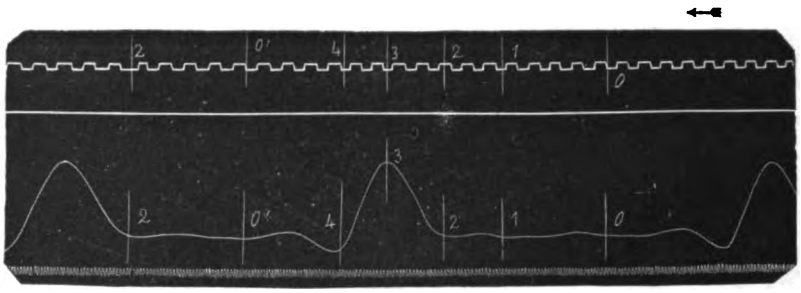


Fig. 50. — Embr. G² (11. IV, 9 am. - 24. IV, 11 am. Temp.ª: 38°,5 C. Tempo: 1/10″. (La linea del tempo sottostante al tracciato non appartiene a questo).

0.	=	principio	di Si s	
1.	=	»	» A s . . .	0″, 45
2.	=	»	» V s . . .	0″, 25
3.	=	»	» V d . . .	0″, 25
4.	=	fine	» V d . . .	0″, 2
0′.	=	principio	» Si′ s . . .	1″, 6

l'intera rivoluzione cardiaca ≡ R = Cc, che sarebbe uguale all'intervallo Si s — Bs; le singole pause, ad es. l'intera pausa ventricolare = Vp, che corrisponderebbe all'intervallo tra la fine di una Vd e il principio della V's successiva; etc.

Date queste note preliminari e i vari tracciati che servono come esempi del metodo seguito, passiamo alla descrizione del cardiogramma e alla determinazione dei valori delle sue varie fasi.

Ma poichè l'uno e gli altri variano col variare della frequenza delle contrazioni cardiache, conviene avanti trattare di quest'ultima e distinguere almeno tre gradi di frequenza: massima, media e minima.

—

La frequenza delle pulsazioni di un cuore embrionale di pollo sottratto al suo ambiente normale, è, forse, ciò che di più variabile si possa immaginare. E questa variabilità dipende non tanto dal grado di sviluppo dell'embrione, e, forse anche, da particolarità individuali, quanto dalle variazioni di temperatura, e dagli insulti meccanici cui il cuore è esposto. Così solamente si può spiegare perchè, nei primi giorni, in un minuto, Remak contò 40 sistoli, Baer 150, Kölliker da 40 a 60, Wernicke da 90-146 nel 2°-3° giorno, e da 112-180 al 5° giorno di sviluppo.

Dalle numerose osservazioni del Preyer,[4] risulterebbe che una maggiore frequenza non si osserva nei primissimi giorni, e che dal 4° all'11° giorno non esistono differenze degne di nota, giacchè in queste epoche la frequenza oscilla fra 120 e 170 pulsazioni al mi-

Digitized by Google

nuto. « Inoltre, egli aggiunge, le cifre minime e massime (86 e 181) sono così rare, che, i numeri delle pulsazioni più elevati e più bassi sopravvenendo costantemente in seguito all'intervento di agenti artificiali, sono da attribuire ai detti agenti ».

Chiamo frequenza *massima* quella che, nei miei embrioni, oscilla fra 120 e 150 contrazioni al minuto. A questa frequenza, che, come dissi, molto probabilmente rappresenta la frequenza normale del cuore anche nella seconda metà dello sviluppo embrionale, corrispondono i tracciati della Tav. III, Fig. 5 e delle fig. 87 e 42.

In questi cardiogrammi la penna descrive una linea sinuosa semplice, priva di qualsiasi ondulazione: essi corrispondono al limite superiore della frequenza massima (160 contrazioni al minuto).

Nei cardiogrammi della Tav. III, fig. 1 e 2 apparisce un solo sollevamento alla base del tratto ascendente della curva, che corrisponde alla As: la frequenza è in media di 120 contrazioni al minuto. Su cuori funzionanti così frequentemente è difficilissimo determinare con esattezza i vari momenti della rivoluzione cardiaca.

Frequenza *media* presentano quei cuori che compiono da 60 a 90 contrazioni al minuto; e frequenza *minima* quelli che ne compiono da 40 a 60. Questa ultima corrisponde alla frequenza ordinaria d'un cuore di rana. È sui cuori pulsanti a frequenza media (e talora anche minima), che ho potuto eseguire le determinazioni dei valori delle singole fasi d'una rivoluzione cardiaca, e, come vedremo, un certo numero di ricerche di elettrofisiologia. A questa frequenza corrispondono p. e., i cardiogrammi delle fig. 48, 49 e 50, e qualche tracciato della Tav. IV, fig. 2.

In essi rarissimamente si vede, sopra un tratto quasi parallelo all'ascissa, una piccola elevazione corrispondente alla Sis; quindi la linea s'inclina lentamente o bruscamente in alto, designando il sollevamento dell'As, o di Aes e Ais, nei rari casi in cui v'ha sdoppiamento della sistole atriale. Nei cuori pulsanti con frequenza media, la linea cardiografica, dopo la As non si abbassa di nuovo verso l'ascissa, ma prima che la fase corrispondente alla Ad sia completa, insorge rapidamente la seconda elevazione che corrisponde alla Vs, e la curva monta con un'inclinazione più o meno pronunziata verso la cuspide del cardiogramma, corrispondente alla fine della Vs.

Alquanto diverso si presenta il tratto ascendente del cardiogramma, quando la frequenza delle contrazioni cardiache oscilla intorno a 50 per 1'. La Ad si disegna intera, o quasi, vale a dire la linea ritorna o s'avvicina all'ascissa, dopo la As, e talvolta si scorge anche un brevissimo tratto orizzontale tra la fine dell'Ad e il principio della Vs. Questa insorge lentamente, e nei casi in

Digitized by Google

cui il cuore è ripieno di sangue, avanti di raggiungere l'estremo apicale sistolico, la curva presenta un'ondulazione nel suo tratto superiore, mentre il tratto interposto fra questa e il punto più alto del cardiogramma assume l'aspetto del noto altipiano sistolico. Quando la brevissima pausa Ad-Vs, accennata sopra, manca, il cardiogramma si presenta in forma di una curva anatricrota, simile a quella che si ottiene da un cuore di rana sospeso *in situ*.

Quindi la curva s'abbassa di nuovo, in generale più rapidamente, per descrivere il tratto diastolico del cardiogramma.

Solo nei cuori pulsanti molto lentamente, alla fine della Vd succede una specie di pausa di tutto il cuore, indicata da un tratto parallelo all'ascissa. Ciò va considerato come un'anomalia, perchè nemmeno nei cardiogrammi di cuori pulsanti con frequenza media si scorge alcuna traccia di questa pausa. In essi, anzi, l'elevazione corrispondente alla Si s e talora anche il principio della As, cadono nel tratto diastolico della rivoluzione precedente.

—

Quando la frequenza delle contrazioni cardiache oscilla fra 60 e 90 al minuto, il ritmo è d'ordinario così regolare, che si possono fare delle medie dei valori ottenuti da molte determinazioni. Così ho ottenuto:

As — Vs	= 0″, 24	— 0″, 18
Vs — Vd	= 0″, 3	— 0″, 26
Vd — A′s	= 0″, 34	— 0″, 29
As — A′s (R)	= 0″, 88	0″, 73

Quando, invece, la frequenza delle contrazioni oscilla entro limiti più bassi (40–60), per lo più il ritmo cardiaco non è, come nei casi precedenti, regolare: lunghe pause intercedono fra pulsazioni più frequenti. Il ritardo maggiore allora si fa principalmente a carico dell'intervallo Vd-A′s, in cui cadono la grande pausa del cuore e la Si s seguente. Qui non è il caso, dunque di fare delle medie; onde preferisco di dividere in tre categorie un certo numero di valori determinati:

Digitized by Google

Tabella I.

Valori minimi				Valori medi				Valori massimi			
$A_s - V_s$	$V_s - V_d$	$V_d - A'_s$	$A_s - A'_s$ (R)	$A_s - V_s$	$V_s - V_d$	$V_d - A'_s$	$A_s - A'_s$ (R)	$A_s - V_s$	$V_s - V_d$	$V_d - A'_s$	$A_s - A'_s$ (R)
0", 22	0", 33	0", 9	1", 45	0", 28	0', 38	1", 45	2", 11	0", 32	0', 42	2", 05	2", 79
0", 22	0", 35	0", 9	1', 47	0", 27	0", 36	1", 2	1", 83	0', 35	0", 43	2", 2	2", 98
0", 22	0", 3	0', 48	1", 0	0', 3	0", 4	1", 4	2', 1	0", 37	0", 45	3", 3	4", 12
0', 2	0", 28	0", 52	1", 0	0", 3	0", 4	1", 5	2", 2	0", 33	0", 42	2', 1	2", 85
0", 22	0", 31	0', 47	1", 0	0', 3	0", 35	1", 3	1", 95	0", 36	0", 43	3", 3	4", 09
0", 23	0", 35	0", 9	1', 48	0", 3	0", 36	1", 35	2", 01	0", 36	0", 45	3", 5	4", 31
0", 23	0", 35	0", 95	1", 53	0', 3	0", 4	1", 65	2", 35	0', 37	0', 45	3", 3	6", 12
0", 23	0', 35	1", 0	1", 58	0', 3	0", 38	1", 3	1", 98				
0", 23	0", 32	0", 9	1", 55								
0", 25	0", 35	1", 05	1", 65								
0", 25	0", 36	1", 2	1", 81								
0", 23	0", 31	0", 8	1", 34								
0', 23	0', 3	0', 75	1", 28								

Digitized by Google

Da questa tabella si vede nettamente che le differenze principali riguardano o l'intera rivoluzione cardiaca: As — A's = R, o l'intervallo tra il principio della diastole ventricolare di una rivoluzione e il principio della sistole atriale della rivoluzione seguente: Vd — A's.

Invece i valori di As — Vs e di Vs — Vd, variano poco: il che vuol dire che, una volta pervenuta agli atri l'eccitazione motoria le fasi successive della rivoluzione cardiaca si compiono con velocità relativamente costante.

Bisogna dunque ammettere che in questi casi di frequenza minima esista una vera pausa di tutto il cuore, durante la quale, però, se manca ogni manifestazione motoria esteriore, persiste il movimento chimico interno che conduce il cuore alla prossima contrazione. Noi dobbiamo pensare che alla fine della Vd tale movimento intimo s'è già iniziato nel centro automatico (seno), e che la As ritarda tanto o perchè l'eccitazione fisiologica raggiunge molto tardi il suo valore liminare o perchè la conduzione dell'eccitazione si fa assai lentamente nelle condizioni di grave depressione in cui il cuore dimostra di trovarsi. Nell'un caso e nell'altro la parola *pausa* per indicare il periodo in cui il cuore non presenta manifestazioni motorie, mi sembra poco adatta, specialmente perchè con questa si vuol significare un arresto completo di tutti i segmenti del cuore. Esistono pause fra le contrazioni successive di ciascun segmento cardiaco; così p. e. si può parlare di una *pausa ventricolare*, intendendo con ciò il tempo in cui il ventricolo rimane immobile tra la fine della diastole e il principio della sua sistole consecutiva; ma durante questo tempo altri segmenti si contraggono. Una vera *pausa del cuore* esisterebbe quando tra la fine della diastole del bulbo arterioso: *fine Bd*, e il principio della sistole successiva del seno: *principio Sis*, si dimostrasse un intervallo di tempo, in cui nessun segmento cardiaco si trovasse in fase motoria: il che, almeno durante la funzione normale del cuore, propriamente non si verifica.

5. STIMOLI MECCANICI

Secondo Preyer e Sonnenkalb, gli stimoli meccanici, anche se deboli, producono un passeggero aumento della frequenza, che non va oltre 10 contrazioni al minuto.

Lo stesso fatto ho osservato anch'io nei periodi successivi di sviluppo del cuore embrionale. P. e., l'infissione dell'uncino nella punta, è seguita da pulsazioni molto frequenti, che durano pochi secondi.

Digitized by Google

Quando il cuore è sospeso, il miglior modo di stimolarlo meccanicamente è di lanciargli sopra, con forza moderata, un getto di acqua salata tenuta alla temperatura della camera in cui trovasi il cuore.

Se il cuore si trova in riposo, uno stimolo meccanico, anche breve, produce un gruppo di contrazioni, più o meno numerose, più frequenti in principio, meno in seguito; quindi si arresta. Le prime contrazioni del gruppo, come si vede dalla fig. 51, presentano un accenno di scala ascendente.

Fig. 51. — Embr. U¹ (9. IV, 9 am. - 23. IV, 9 ½ am.) Temp.ª: 38° C. Effetto di uno stimolo meccanico.

Lo stesso effetto si ha, se lo stimolo colpisce l'atrio o la regione del seno. Il numero delle contrazioni che succedono ad ogni stimolo è in rapporto con la sua intensità. La stessa acqua tiepida, fatta cadere lentamente a gocce sul cuore, non provoca alcuna contrazione.

Se lo stimolo meccanico è violento e intacca la tessitura dell'organo, l'effetto costante è l'arresto.

Sembra invece che a uno stimolo meccanico continuo, come la presenza dell'uncino nella punta, l'organo si abitui facilmente e presto.

—

È qui il caso di parlare dell'influenza della distensione del cuore, ossia del peso che carica la leva, la cui resistenza il cuoricino deve vincere, nei suoi movimenti.

Che un certo grado di tensione dell'organo sia necessario, è cosa troppo evidente.

Un'influenza notevole sulla forma del cardiogramma non esercita, come già dissi, il peso, fra i limiti di gr. 0,5 e 1,5. Solo l'altezza delle contrazioni diminuisce alquanto, quando si aumenta il peso da gr. 0,5 a gr. 1,5.

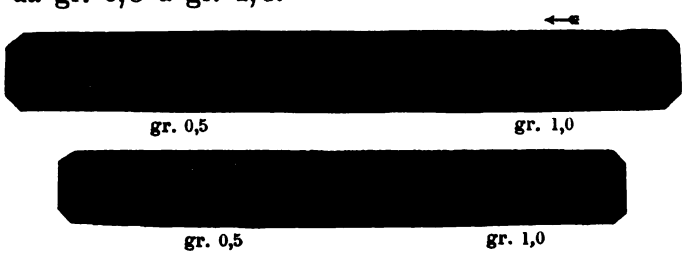


Fig. 52. — Embr. B¹ (26. III, 1 pm. - 9. IV, 10 am). Temp.ª: 37°, 5 C. Velocità media del cilindro. Influenza del peso.

Digitized by Google

Per ciò, scelsi sempre, nelle mie esperienze, un peso non superiore a gr. 1.

6. INFLUENZA DELLA TEMPERATURA, DEL DISSECCAMENTO E DELL'IRRIGAZIONE.

Ciò che rende difficile lo studio del cuore di animali omotermi, e particolarmente del cuore embrionale, è l'estrema sensibilità di quest'organo alle variazioni anche piccole di temperatura, sia che agiscano sull'embrione ancora chiuso nell'uovo, o fuori di questo.

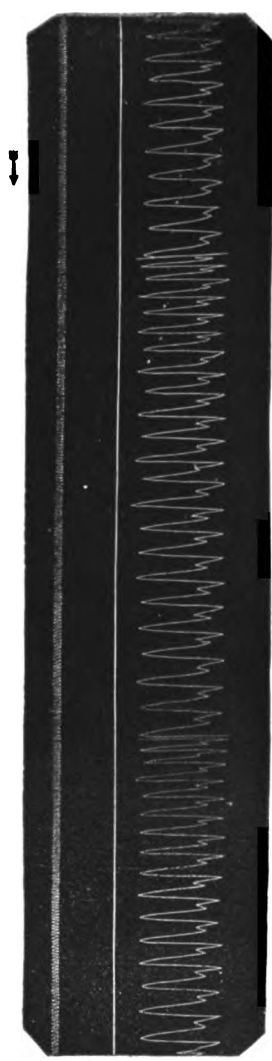


Fig. 53. — Embr. A¹ (26. III, 1 pm. — 9. IV, 10 am.). Influenza delle variazioni lente della temperatura da 34° C a 36°, 5 C. Tempo: 1/10".

36°, 5 C. 36° C. 34° C.

In generale per il raffreddamento diminuisce, per il riscaldamento aumenta la frequenza delle sue contrazioni; a + 10° C. e a + 49°, 5 — 50° C, cesserebbero affatto. Ma le contrazioni divenute meno frequenti per freddo, o troppo frequenti per temperature elevate, possono essere condotte alla media normale, risp. riscaldando o raffreddando il cuore, purchè non si siano raggiunti quei limiti estremi, in cui esso cessa di pulsare.

Le osservazioni del Preyer,[4] intorno all'influenza di questo e degli altri agenti esteriori, si riferiscono ad embrioni dal 2° al 7° giorno di sviluppo. Per ciò non sarà inutile che io ricordi brevemente i risultati delle mie osservazioni sopra cuori embrionali dall'11° al 19° giorno.

In generale, mentre posso confermare quanto hanno constatato il Preyer e gli altri osservatori da lui citati, dalle mie esperienze risulta un fatto specialmente importante, che cioè, se gli embrioni sono tenuti sin dal momento dell'apertura dell'uovo a una temperatura di 39° C, i cuori continuano a funzionare per un tempo più breve, di quelli tenuti a temperature un po' più basse (37°–38° C).

Anche temperature inferiori di 35°–36° C, se non agiscono bruscamente, non alterano visibilmente la funzione cardiaca, e la lieve

Digitized by Google

diminuzione di frequenza sparisce, come il cuore è portato alla temperatura più conveniente della camera umida. Sembra che il cuore, sottratto alle sue condizioni naturali, sia risparmiato per un ulteriore funzionamento più energico dalle temperature alquanto basse.

Se le oscillazioni della temperatura nella camera umida sono lente e graduali, il cuore non ne risente alcun danno. Nella fig. 53 ho riportato tre tracciati presi a intervalli di 6-7 minuti l'uno dall'altro, mentre la temperatura montava gradatamente da 34° C a 36°,5 C. È impossibile scorgere in questi tracciati delle differenze degne di nota, ad eccezione di un leggero e progressivo aumento di frequenza.

Se, invece, la differenza di temperatura si stabilisce rapidamente, se ne vede subito l'effetto, non solo sulla frequenza, ma anche sull'ampiezza delle contrazioni cardiache. (Fig. 54).

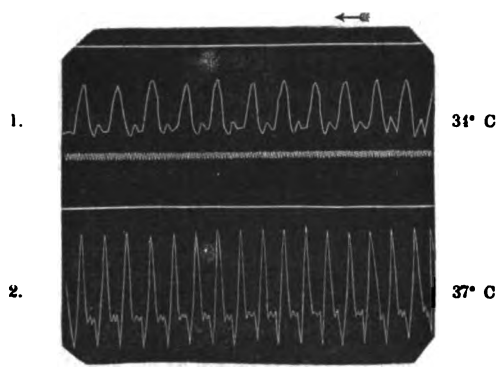


Fig. 54. — Embr. B¹ (26. III, 1 pm. - 8. IV, 10 am.). Influenza delle variazioni rapide della temperatura, da 34° C a 37° C. Il 1° e il 2° tracciato furon presi con un intervallo di 3 minuti. Tempo: $^1/_{10}''$.

Vale appena la pena di rammentare che temperature al di sotto di 34°-33° C rallentano enormemente le pulsazioni, e che temperature al disopra di 40° C le affrettano. Per non affastellare inutilmente in questa memoria i tracciati, mi risparmio anche di riportare quelli che dimostrano all'evidenza i due effetti rammentati.

—

Il disseccamento ha, secondo Preyer, per effetto regolare una diminuzione della frequenza. Egli però (nè altri, ch'io sappia) non ha fatto alcuna ricerca sull'azione di soluzioni di sali neutri indifferenti, aventi una pressione osmotica molto elevata, che dovrebbero agire sul cuore, sottraendo acqua al tessuto muscolare. Ciò non ostante non si può intendere altrimenti l'osservazione del Preyer, che il NaCl, messo in sostanza sulla superficie del cuore embrionale, ne diminuisce rapidamente la frequenza.

Digitized by Google

Alcune delle forme di ritmo anomalo descritte avanti furono da me ottenute appunto, lasciando che il cuoricino si disseccasse un po' alla sua superficie; ciò che io ottenevo togliendo le spugne dalla camera umida. In questi casi era principalmente la velocità di trasmissione dell'onda contrattile che prima ne soffriva, come risulta dalla considerevole diminuzione della frequenza delle contrazioni e dalle irregolarità del cardiogramma.

Tanto più evidente risulta allora l'influenza dell'irrigazione tiepida, che, per lo più, ha per effetto di aumentare la frequenza e l'ampiezza delle contrazioni. Tale aumento può andare sino alla scomparsa delle ondulazioni normali del cardiogramma: allora il tracciato assume l'aspetto descritto di quelli registrati da cuori pulsanti con frequenza massima. (Fig. 55).

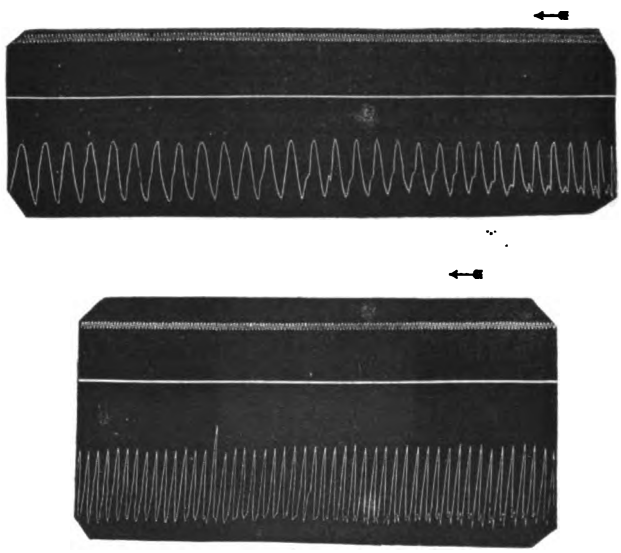


Fig. 55. — 1. Embr. B[1] (26. III, 1 pm. - 8. IV, 10 am.). Influenza dell'irrigazione tiepida. In * si fa cadere sul cuore la soluzione di NaCl, tenuta alla temperatura della camera umida. Tempo: $^1/_{10}''$. Temp.*: 38° C.
2. Embr. F (23. III, 8 am. - 5. IV, 9 am.). Idem. Temp.*: 38° C. Tempo: $^1/_{10}''$.

Si direbbe che l'onda di contrazione, in seguito all'irrigazione e per conseguenza all'imbibizione del tessuto, non incontri più alcuna resistenza attraverso il cuore. Nei tracciati seguenti si vede il triplo effetto dell'irrigazione: aumento della frequenza e dell'ampiezza delle contrazioni, e semplificazione della curva cardiografica.

Naturalmente se la frequenza delle contrazioni è già molto grande, l'effetto dell'irrigazione è minore, ma pur sempre visibile.

Ma l'influenza ristoratrice dell'irrigazione tiepida non si limita ai soli casi, in cui il cuore era stato esposto a un incipiente disseccamento. Essa si verifica quasi tutte le volte che il cuore pulsa

Digitized by Google

lentamente, a meno che esso non si trovi proprio nel periodo terminale della sua funzione, e non sia presso a morire.

In questi casi, bisogna ammettere che la soluzione salina, lavando il cuoricino anche semplicemente dall'esterno, trasporta via

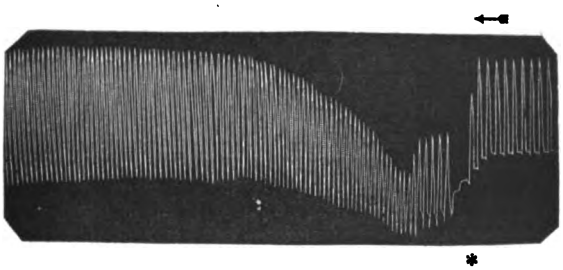


Fig. 56. — Embr. N² (7. IV, 2 pm. - 26. IV, 2 pm.). Temp.ª: 37°, 5 C. Velocità piccola del cilindro. In * s'irriga il cuore. (L'abbassamento della curva è accidentale, dovuto a uno spostamento del tavolino che sopporta l'embrione).

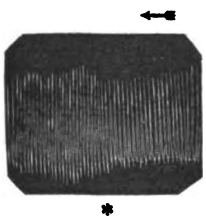


Fig. 57. — Embr. A (15. III, 9 am. - 30. III, 8 am.). Temp.ª: 37° C. Piccola velocità del cilindro. In * s'irriga il cuore

una parte delle scorie del suo funzionamento, le quali com'è noto, agiscono stancando il muscolo cardiaco.

È ben vero che, come notai sopra, la soluzione salina sottrae contemporaneamente materie proteiche all'organo; ma evidentemente, l'accumularsi dei prodotti catabolici è più nocivo di quella sottrazione; e d'altra parte si sa quanto poca sostanza proteica sia sufficiente per la continuazione della funzione cardiaca (Gaule).

—

Abbiamo veduto l'influenza delle temperature sul cuore pulsante automaticamente.

Ma noi possiamo anche, mediante uno stimolo termico, provocare delle contrazioni ritmiche in un cuore che si trovi in completo riposo, allo stesso modo come possiamo provocarle con uno stimolo meccanico, chimico, elettrico. Sul cuore dell'embrione C' io feci il seguente esperimento. Dopo che il cuore ebbe funzionato per un certo tempo, mentre era sempre sospeso, con un taglio netto recisi entrambi gli atri a metà: i ventricoli rimasti sospesi ai tronchi vasali, s'arrestarono subito. Durante quest'arresto, ripetutamente li irrorai dolcemente con acqua salata calda (39°,5 - 40° C), e ottenni

Digitized by Google

ogni volta un gruppo di contrazioni ritmiche regolari, più o meno frequenti, più o meno numerose, a seconda della durata e dell'intensità dello stimolo.

Fig. 58. — Embr. C[1] (26. III, 1 pm. - 9. IV, 2 pm.). Effetto di stimoli termici. Temp.ª della camera umida: 37° C. Temp.ª della soluzione salina: 39°,5 C. Velocità media del cilindro. Lo stimolo termico agisce nei punti *.

—

Non posso chiudere questo paragrafo, senza notare che, in tutte le esperienze sul cuore embrionale, essendo esclusa ogni influenza degli apparati nervosi intrinseci, l'azione della temperatura deve esercitarsi direttamente sulla cellula miocardica. Resta, per ciò, stabilito che aumento e diminuzione della frequenza e dell'energia della funzione del cuore possono verificarsi, per effetto di temperature alte e basse, indipendentemente da ogni influenza nervosa.

7. AZIONE DI VARIE SOSTANZE CHIMICHE

Secondo Preyer,[4] i sali potassici si rivelano come potenti veleni del cuore embrionale, mentre i sali sodici gli riescono indifferenti; l'alcol etilico, in piccole dosi, produce aumento di frequenza, in grandi dosi, arresto in diastole del cuore. L'etere agisce molto meno energicamente, mentre il cloralio idrato e l'aldeide sono veleni paralizzanti.

Degli alcaloidi il Preyer dice che l'atropina e specialmente la nicotina e la chinina paralizzano, come l'NH^3, il cuore embrionale, rapidamente, mentre la curarina non ha alcuna influenza. Anche gli acidi lo distruggono rapidamente.

Altre ricerche sull'azione di alcuni alcaloidi furono fatte recentemente da His (jun.)[37], sul cuore dal 2° al 6° giorno d'incubazione. Egli dice d'essersi servito di un metodo di registrazione dei movimenti del cuore sostanzialmente simile a quello adoperato dal Fano, vale a dire del metodo fotografico; ma, cosa strana, non riporta nel suo lavoro, contenente altre figure, nemmeno uno dei fotogrammi.

È bene riassumere i risultati comunicati dall'His:

1. Il solfato di atropina, in soluzione 5 % (! B.), applicato sull'area vascolare (che sarebbe, secondo His, come fare un'iniezione sotto-cutanea in animale adulto), non produce alcun effetto, mentre

Digitized by Google

applicato sul cuore libero, nella proporzione di 1-2 gocce di una soluzione 1 %, produce arresto.

2. La muscarina avrebbe, se applicata nell'area vascolare, un'azione differente da quella comunemente nota per i cuori di animali adulti: essa produce un arresto passeggero, che scomparisce quando il veleno si è distribuito a tutta la massa sanguigna (?). Applicata direttamente sul cuore, lo arresta, *ma l'atropina non vale a far cessar quest' arresto.*

3. L'azione della nicotina (fatto strano) non risulta ben chiara dalle parole di His.

4. La digitalina, invece, si rivelerebbe come il veleno degli apparati nervosi del cuore; perchè essa, in forti dosi, aumenta il numero delle contrazioni cardiache. Negli atri, His osservò, come effetto dell'azione di questo veleno, una specie di *delirium cordis.*

Quale criterio generale l'His si sia formato dai risultati dei suoi esperimenti, egli non ci dice netto; egli rileva solamente la differenza di comportarsi dell'atrio e del ventricolo verso questi veleni, poichè la muscarina, l'atropina e la digitalina « esercitano la loro azione distruggente, in maggior misura, sul ventricolo; della nicotina, *sembra* che essa arresti l'atrio prima del ventricolo ».

Se le esperienze con questa specie di veleni cardiaci hanno un interesse, è quello di saggiare, per mezzo loro, la funzione degli apparati nervosi intrinseci del cuore, e vedere se nel cuore embrionale tale funzione è in atto. Dal modo come son fatte le esperienze di His, non pare ch'egli abbia pensato a ciò.

L'adoperare soluzioni forti di quei veleni non può avere alcuno scopo; allora si ottengono risultati o opposti o contraddittori, dai quali non si può cavare alcuna conclusione riguardo alla funzione degli apparati nervosi cardiaci. Che se l'His avesse avuto intenzione di indagare l'azione di quegli alcaloidi sugli elementi muscolari, ammesso anche che questa ricerca avesse dell'interesse, si sarebbe dovuto preoccupare della reazione dei liquidi adoperati, contenenti una forte dose di sostanza, ciò che non apparisce dalle sue parole.

Non si comprende perchè egli dica che è bene adoperare soluzioni forti di quei veleni; quasi che ignorasse che l'azione di quegli alcaloidi è diametralmente opposta, in soluzione diluitissima o concentrata. In ogni modo a me preme di ricavare quest'unica conclusione dagli esperimenti dell'His, e cioè che nessuno dei veleni da lui adoperati (ad eccezione della digitalina) ha rivelato l'esistenza di apparati nervosi funzionanti nel cuore embrionale di pollo.

Non prendo qui in esame le ricerche del Pickering, fatte con criterî molto più scientifici, sia perchè si riferiscono al cuore embrionale del 2°-3° giorno di sviluppo, sia perchè non sono accompagnate da tracciati.

Digitized by Google

Ho raggruppato i veleni, di cui ho studiato l'azione sul cuore embrionale, in due categorie: 1. quelli che esercitano la loro influenza essenzialmente sulla sostanza muscolare (sali di potassio, vapori di cloroformio, caffeina, etc.); 2. quelli che comunemente si crede che agiscano sugli apparati nervosi del cuore (muscarina, atropina, elleboreina, digitalina, etc.).

I. VELENI MUSCOLARI.

I sali di potassio (K^2CO^3, KCl, KNO^3) furono adoperati in soluzione avente una pressione osmotica eguale a quella del sangue, per evitare che sottraessero acqua al tessuto.

Le soluzioni eran tenute in tubetti di vetro dentro la camera calda, donde erano aspirate e poi fatte cadere a goccia a goccia sulla superficie del cuore, mediante una piccola pipetta. L'azione di questi sali, indistintamente, è quasi istantanea: essi arrestano il cuore in diastole.

Se adoperati in piccola quantità, l'arresto colpisce dapprima solamente i ventricoli ed è temporaneo. (Fig. 59).

Fig. 59. — Embr. G^2 (11. IV, 9 am. - 24. IV, 11 am.). di Temp.°: 38° C. In * si fa cadere sul cuore la soluzione KNO^3. Tracciato fotograficamente ridotto della metà.

Lavato il cuore, durante l'arresto, con soluzione tiepida di NaCl, esso riprende a pulsare più presto, e le prime contrazioni sono molto energiche.

Se il sale di potassio fu aggiunto in quantità maggiore, l'arresto è definitivo; o, al più, si può ottenere che dopo ripetuti lavaggi torni a pulsare molto debolmente.

Durante l'azione dei sali potassici, l'eccitabilità del cuore è di molto diminuita, e in alcuni casi quasi scomparsa.

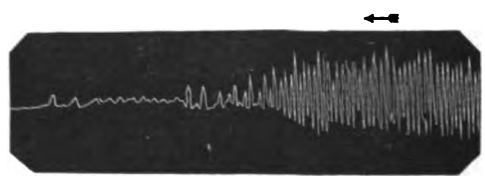


Fig. 60. — Embr. M^2 (7. IV, 9 am. - 25. IV, 3 pm.) Temp.°: 37,5° C. Piccola velocità del cilindro. In * si fa agire il KCl in quantità piuttosto forte. Arresto definitivo.

Io non posso dilungarmi qui sul meccanismo d'azione di queste sostanze. Dirò solamente, che da queste ed altre più numerose ri-

Digitized by Google

cerche sul cuore di anfibi,[1] risulta che l'arresto del cuore prodotto da dosi piccolissime di sali potassici è affatto analogo a quello che produce l'eccitazione del vago; e che i sali potassici, in tali dosi, agiscono attivando i processi anabolici nel tessuto cardiaco.

—

L'azione dei *vapori di cloroformio* è assai rapida e grave.

1. 2. 3.

Fig. 61. — Embr. A[1] (26. III, 1 pm. - 8. IV, 10 am.). Azione del cloroformio. Temp.ª: 37°,5 C. 1. Tracciato normale; 2. poco dopo l'azione dei vapori di cloroformio; 3. alla fine di questa azione.

Fatto agire in piccola quantità (poche gocce versate nella camera calda), il primo effetto che si osserva è una considerevole diminuzione dell'altezza di contrazione e una grave aritmia. Da ultimo le contrazioni ventricolari cessano, e quelle atriali si fanno piccole e irregolari. Ma se l'azione del cloroformio come nel caso della Fig. 61, non è stata troppo intensa e duratura, lavando ripetutamente il cuoricino, e ricambiando l'aria nell'interno della camera umida finchè non ne emani alcun odore di cloroformio, esso riprende a funzionare nell'ordine precisamente inverso a come si venne spegnendo. Dapprima, le contrazioni atriali si fanno più regolari, ritmiche e frequenti (Ved. Fig. 62,[1]), poi s'intercala ogni 4-6 contrazioni atriali una contrazione ventricolare (Fig. 62,[2]). Poi queste diventano più frequenti, ma sono ancora disuguali: a questo punto il tracciato (Fig. 62,[3]) prende un aspetto molto strano, che è dovuto appunto all'intercalarsi di contrazioni ventricolari di varia durata, forma ed energia fra le contrazioni atriali, che ormai sono anche più alte. Quindi, ogni 3 contrazioni atriali ne comparisce una dei ventricoli, tutte uguali e ben ritmiche (Fig. 62,[4]) e finalmente, si osserva per lungo tempo un ritmo alternato di due contrazioni atriali e una ventricolare (Fig. 62,[5]).

1. 2. 3. 4. 5.

Fig. 62. — Embr. A[1] (Ved. Fig. prec.). Continuazione del tracciato della Fig. precedente. In questa figura sono stati riuniti cinque pezzi di tracciati; ma si scorge facilmente il distacco fra un pezzo e l'altro.

[1] Ved. *Arch. de phys. norm. et pathol.*, Oct. 1896.

Digitized by Google

Se il cloroformio agisce in quantità superiore, e specialmente se il cuore è isolato dall'embrione, dopo una diminuzione delle altezze di contrazione, esso si arresta tutt'a un tratto in diastole. Ma tosto la penna descrive una curva ascendente, con la convessità in basso, dapprima più o meno regolare; poi monta d'un tratto, descrive poche ondulazioni irregolari e rimane in alto.

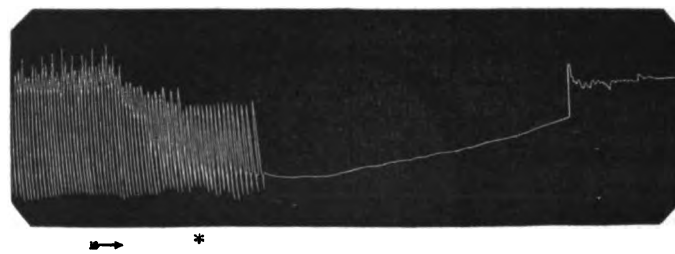


Fig. 63. — Embr. N⁴ (1. V, 3 pm. - 16. V, 8 am.). Cuore isolato. Azione del Cloroformio (vapori) in *. Temp.ª: 37°,5 C.

Questo decorso della curva è la rappresentazione grafica del fatto già osservato da H. Ranke,[69] che, cioè, facendo cadere qualche goccia di cloroformio sul cuore di rana, « il medesimo entra subito in uno stato di rigidità d'alto grado ». Tale rigidità sarebbe dovuta a una precipitazione della miosina nell'interno delle cellule muscolari.

Osservando il tracciato dell'embrione A^1 (Fig. 61-62), dalle irregolarità del ritmo che esso presenta si sarebbe indotti a credere a un'azione primitiva del cloroformio sui gangli cardiaci; poichè un arresto completo del cuore non si verificò. Ciò conforterebbe l'opinione di coloro che sostengono la ritmicità normale della funzione cardiaca esser dovuta ai gangli intrinseci, e starebbe in accordo con le vedute di Steiner[68] intorno all'azione del cloroformio sul cuore.

Ma basta notare che il cloroformio, fatto agire dall'esterno in forma di vapori e in piccola quantità, deve colpire naturalmente prima le cellule più superficiali e penetrare più facilmente là dove lo spessore della parete cardiaca è minore. Ne viene di conseguenza l'interruzione fisiologica di fasci muscolari nei ventricoli e negli atri, che spiega l'irregolarità della funzione. Un'onda di contrazione partita dal seno procede per i fasci muscolari ancora integri, mentre s'interrompe in altri, nel punto in cui i vapori di cloroformio hanno cominciato ad alterare la sostanza muscolare.

I fasci anastomotici tesi fra gli atri e i ventricoli devono essere tra i primi ad esser colpiti, onde, in alcuni casi, l'arresto dei ventricoli, prima ancora che comparisca qualsiasi irregolarità del ritmo.

In seguito all'azione del cloroformio, l'eccitabilità del cuore di-

Digitized by Google

minuisce di molto o sparisce completamente. Ma in questo caso la perdita dell'eccitabilità è dovuta a una causa ben differente da quella accennata a proposito dei sali potassici. Qui si tratta di un'alterazione profonda, distruttiva della sostanza contrattile, lì di un processo chimico integrativo che si svolge nell'interno dell'elemento cellulare e gl'inibisce temporaneamente di rispondere agli stimoli esterni.

Degno di nota è il fatto che, se l'azione del cloroformio non è stata eccessivamente intensa, quando il cuore si trova in condizione da poter essere ancora nutrito (cuori non isolati), esso può riparare in gran parte ai guasti prodotti da quelle sostanze, come dimostrò il ritorno d'una funzione abbastanza regolare e valida nel cuore dell'embrione A^1. Ciò ho osservato ripetutamente anche in cuori di anfibi. Forse la presenza del sangue rende impossibile la trasformazione della miosina precipitata.

—

Fra i veleni protoplasmatici l'Albertoni[67] noverò la *cocaina*. A me interessava studiarne l'azione paralizzante, e però adoperai soluzioni relativamente forti.

Di una soluzione 2 % di cloridrato di cocaina bastano tre o quattro gocce, fatte cadere sulla superficie esterna del cuore, per paralizzarlo in modo fulmineo, senza che si possa osservare nelle contrazioni che precedono di poco la paralisi altre modificazioni che una diminuzione, appena apprezzabile, delle frequenza.

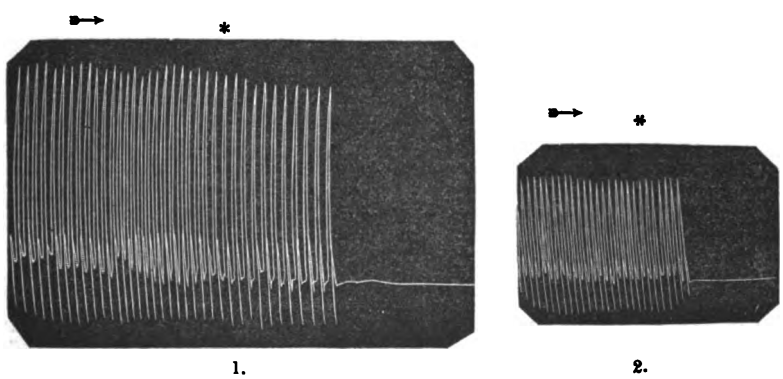


Fig. 64. — 1. Embr. A^5 (29. IV, 10 am. - 17. V, 10 ½ am.). Temp.ª: 38° C. In * agisce la cocaina.
2. Embr. C^5 (5. V, 2 ½ pm. - 17. V, 12 ½ pm.) Temp.ª: 38°,5 C. Idem.

Per assicurarmene meglio, feci un'esperienza con la cocaina, registrando i movimenti cardiaci sul cilindro rotante a grande velocità.

Digitized by Google

Qui si vede che realmente oltre all'immediata diminuzione della frequenza v'è anche una parallela diminuzione delle altezze di contrazione. Si noti che il cuore, dal momento in cui s'è fatta cadere la cocaina, al momento dell'arresto definitivo, non compiè che cinque pulsazioni!

Bisogna ammettere che un veleno, che agisce così potentemente e rapidamente e che arresta tutto il cuore d'un tratto, colpisce di-

Fig. 65. — Embr. V⁴ (1. V, 3 pm. - 17. V, 11 am) Temp.ª: 37°,5 C. Azione della cocaina in *. Tracciato fotograficamente ridotto della metà.

rettamente la sede primitiva dell'automatismo cardiaco, la quale, secondo me (Ved., in fine, le « Considerazioni generali »), è il sarcoplasma delle cellule miocardiche della regione del seno. Le interessanti ricerche dell'Albertoni, ricordate sopra, giustificano pienamente quest'interpretazione, poichè il sarcoplasma delle cellule muscolari non è che una forma poco differenziata di protoplasma.

L'eccitabilità dei ventricoli, 5-10 minuti dopo che hanno cessato di contrarsi, è diminuita, ma non affatto spenta; anzi, essi rispondono con gruppi di contrazioni ritmiche a uno stimolo meccanico.

—

Altri due veleni, la cui azione si esplica prevalentemente sugli elementi muscolari, sono la *caffeina* e la *fisostigmina*.

Gli effetti della loro applicazione sul cuore embrionale si somigliano molto; senonchè la fisostigmina, in soluzione 1 %, s'è dimostrata molto più attiva della caffeina in soluzione 2 %.

In dosi piccole eccitano e regolarizzano la funzione del cuore embrionale.

Se ad un cuoricino, che si trovi, per qualsiasi ragione, presso ad arrestarsi, dopo avere a lungo funzionato, si aggiunga una o due gocce della soluzione anzidetta di caffeina, tosto esso riprende a pulsare con vigoria; e si può ripetere più volte il medesimo esperimento, conducendo così il piccolo organo a spendere tutte le sue energie. Qualche volta il tracciato di un cuore caffeinizzato ha occupato un intero cilindro, rotante con velocità piccola.

La regolarizzazione del ritmo cardiaco è quasi sempre accompagnata da una lieve diminuzione dell'altezza di contrazione ventricolare.

Digitized by Google

È frequente, sperimentando su cuori embrionali, di osservare ritmi irregolari, analoghi a quelle forme che il Luciani chiamerebbe *mattaccine*. Basta aggiungere qualche goccia di caffeina o di fisostigmina per vedere subito trasformarsi quelle forme in un ritmo regolarissimo, come resulta evidente dalla fig. 66.

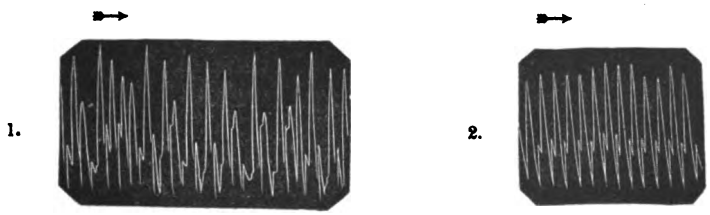


Fig. 66. — Embr. R⁴ (29. IV, 10 am. - 16. V, 3 pm.). Azione della fisostigmina.
1. Prima dell'azione } della fisostigmina.
2. Dopo l'azione }
Temp.ª: 37°,5 C. Piccola velocità del cilindro.

La diminuzione della frequenza si avverte anche se il ritmo cardiaco era, prima dell'applicazione della sostanza, regolarissimo; contemporaneamente la contrazione degli atri si fa più energica, accentuandosi, nel tracciato, l'elevazione corrispondente.

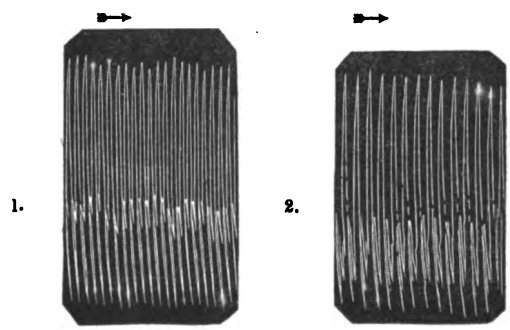


Fig. 67. — Embr. S⁴ (1. V, 3 pm. - 16. V, 3 ½ pm.) Temp.ª: 37° C.
1. Prima dell'azione } della fisostigmina.
2. Dopo l'azione }

Quantità maggiori di caffeina e di fisostigmina arrestano il cuore temporaneamente o definitivamente, a seconda delle condizioni in cui esso si trova e della quantità di veleno adoperata. Sempre, per l'azione della fisostigmina, si arrestano contemporaneamente gli atri e i ventricoli, mentre in seguito all'azione della caffeina gli atri continuano a pulsare anche durante l'arresto dei ventricoli.

—

Per quanto io mi sia imposto, in questa parte tossicologica del mio lavoro, di esporre i fatti osservati e trarne quelle conclusioni che più direttamente riguardano il mio argomento, senza entrare nei particolari del meccanismo d'azione delle sostanze sperimentate;

Digitized by Google

pure non potrei tralasciare di richiamare l'attenzione su questa modificazione del ritmo cardiaco operata da veleni, che hanno un'influenza prevalente sulla sostanza muscolare. Aggiungasi che altre ricerche più dirette mostreranno che nei nostri cuori embrionali non si può ammettere l'esistenza di apparati nervosi funzionanti come nel cuore adulto. Si tratta dunque di una regolazione del ritmo, di una modificazione del tempo con cui si succedono le contrazioni cardiache d'origine esclusivamente muscolare, e ciò mi sembra che abbia una certa importanza non solamente farmacologica, ma anche fisiologica, in quanto che contribuisce a sottrarre, non solamente la causa prima del ritmo cardiaco, ma anche la sua regolazione all'influenza dei gangli intrinseci del cuore.

Chi ricorda le cause principali cui noi riportammo il maggior numero delle aritmie e delle alloritmie osservate, vede subito che su nessuna di esse le due sostanze di cui ora trattiamo potrebbero esercitare la loro influenza modificatrice.

Un'altra causa di ritmi anormali, accennata anche qua e là, nel corso di questa memoria, è però l'esaurimento del cuore, con che non vogliamo intendere l'esaurimento delle energie disponibili, ma della facoltà dell'organo di utilizzarle. È su questa, probabilmente, che agiscono la caffeina e la fisostigmina, attivando il movimento nutritivo interno degli elementi cellulari e specialmente i loro processi catabolici.

Che ciò sia possibile, per un'azione loro diretta, all'infuori d'ogni ingerenza degli elementi nervosi, ce l'ha già dimostrato l'influenza delle alte temperature, il cui meccanismo d'azione, anche diretta, non può intendersi altrimenti che come un aumento dei processi catabolici.

II. VELENI NERVOSI.

Ho sperimentato l'azione della muscarina, dell'atropina, della nicotina, dell'elleboreina e della digitalina, con lo scopo speciale di vedere se queste sostanze hanno sul cuore embrionale un'azione analoga a quella che esercitano sui cuori adulti, e di decidere così la questione se i cuori embrionali possono o no funzionare normalmente indipendentemente dagli apparati nervosi intrinseci del cuore. Come si vede, io qui ammetto come dimostrato o per lo meno come molto probabile che questi veleni agiscano esclusivamente o principalmente sugli apparati nervosi intrinseci del cuore. Tuttavia io sono ben convinto che quest'asserzione, come tante altre, non meriti molta fiducia; e anzi, per conto mio, accetto più volontieri le dottrine della scuola di Cambridge (Gaskell, Foster,

Digitized by Google

Pickering, etc.) intorno all'azione di queste sostanze sul miocardio. Se io chiamo, dunque, questi veleni col nome di « nervosi », e se ammetto la loro influenza sugli apparati nervosi del cuore, lo fo per mettermi temporaneamente dalla parte dei difensori di questa dottrina, e dimostrare poi, come mi è riescito di fare, che nemmeno ammettendo la detta dottrina si può pensare a una qualsiasi influenza degli elementi nervosi sulla funzione motoria ritmica del cuore embrionale.

Ho sempre saggiato l'azione di questi veleni sul cuore di rana o di rospo, prima di applicarli al cuore embrionale. Li ho adoperati sciolti in soluzione fisiologica di NaCl, e di ciascuno dei primi tre (muscarina, atropina, nicotina) ho avuto sempre a mia disposizione due soluzioni: una diluitissima (1 : 2000 — 1 : 3000), e un'altra relativamente concentrata (1 : 50 — 1 : 100).

La digitalina, invece, l'ho adoperata in soluzione satura, e l'elleboreina in soluzione 2 : 100. Nell'adoperare queste soluzioni diversamente concentrate, m'ha guidato lo scopo di ottenere l'effetto più evidente dell'azione di ciascun veleno.

Le prime esperienze furono fatte, immergendo l'embrione e il cuore nella soluzione della sostanza; ma, come esperienze di controllo con semplice soluzione fisiologica di NaCl mi ebbero dimostrato, che il cuore così immerso sopravvive pochissimo, abbandonai questo metodo, e mi servii dell'altro, già provato coi veleni della prima categoria, vale a dire dell'applicazione del veleno sulla superficie del cuore mediante una piccola pipetta.

S'intende che le soluzioni eran tenute nella camera stessa dove si trovava l'embrione e avevano quindi approssimativamente la medesima temperatura.

Ricordando che, in generale, gli agenti chimici agiscono meno intensamente dalla superficie esterna che dall'interna del cuore, (Landois), le concentrazioni indicate non parranno, spero, troppo forti.

—

La *muscarina*, aggiunta in soluzione forte, produce un effetto opposto a quello che produrrebbe, se aggiunta in tale concentrazione sul cuore di rana: essa diminuisce dapprima e poi arresta le contrazioni cardiache. Che questo arresto non sia analogo a quello operato da soluzioni diluitissime sul cuore adulto è dimostrato da due fatti: 1. l'atropina, in soluzione diluita o concentrata non ha alcuna influenza sull'arresto prodotto dalla muscarina; 2. il lavaggio abbondante del cuore con soluzione salina tiepida, lo rimette in condizioni normali, anzi ne affretta le contrazioni, probabilmente

Digitized by Google

per l'effetto noto dell'irrigazione; e il cuoricino continua a pulsare a lungo ritmicamente. Ciò risulta evidente dalla fig. 68.

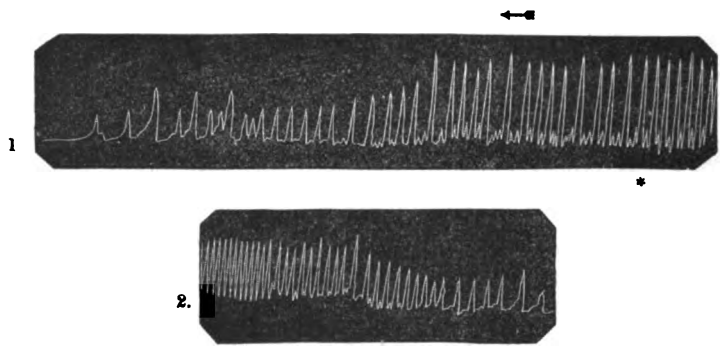


Fig. 68. — Embr. T¹ (9. IV, 9 am. - 23. IV, 9 am.). Temp.ª: 37°-38° C. Piccola velocità del cilindro. Azione della muscarina in soluzione forte (1 : 50).

Nel momento segnato con l'asterisco s'irrora il cuore abbondantemente con la soluzione di muscarina: le contrazioni dapprima si rallentano, poi si fanno più basse e irregolari e finalmente si arrestano affatto. Dopo un certo tempo si lava il cuore abbondantemente; e l'effetto di questo lavaggio si vede nel tracciato 2 della fig. 68, che è continuazione del tracciato 1.

Per studiare l'azione delle soluzioni molto diluite di muscarina, ho scelto embrioni un po' più avanzati nello sviluppo, nella speranza che i loro cuori contenessero già gangli e fibre nervose funzionanti. Ma, nemmeno in queste esperienze, ripetute in vari modi, variando la diluzione del veleno etc., ebbi risultati positivi: o non si modificò punto il ritmo e la frequenza delle pulsazioni, o queste divennero di poco più frequenti. Riporterò due soli dei tanti tracciati che posseggo, e che illustrano questo fatto.

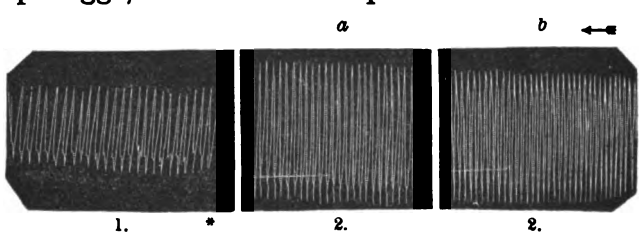


Fig. 69. — 1. Embr. U¹. (9. IV, 9 am. - 23. IV, 9½ am.). Azione della muscarina diluitissima. Temp.ª: 37°, 5. In * si bagna il cuore con circa 5 cm³ di soluzione di muscarina. Il tracciato continua inalterato a lungo.
2. Embr. N² (7. IV, 2 pm. - 26. IV, 2 pm.). Temp.ª: 38° C. Azione della muscarina. a): tracciato normale; b): dopo avere abbondantemente irrigato il cuore con la soluzione diluitissima di muscarina.

A giudicare dai resultati ottenuti, non si può attribuire l'effetto delle soluzioni forti ad un'azione sugli apparati nervosi del cuore, com'è in grado di vedere chi abbia le più elementari nozioni di

Digitized by Google

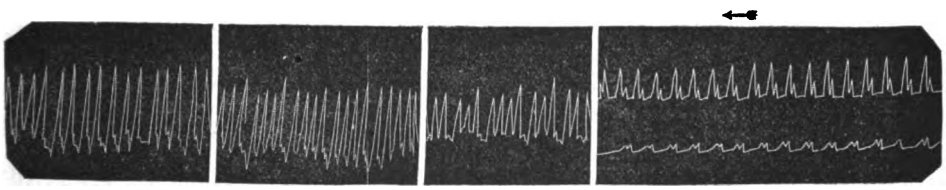
tossicologia. Quest'effetto è dovuto ad un'azione diretta della sostanza sul tessuto muscolare delicato del cuoricino. Infatti, adoperando soluzioni anche più concentrate di muscarina, il medesimo effetto si produce più presto.

Gli stessi risultati ho ottenuto, adoperando un estratto di *Amanita muscaria*, gentilmente fornitomi dal Dott. Coronedi e da lui prima ripetutamente provato.

—

Abbiamo visto che l'*atropina* non modificava l'effetto della muscarina. Fatta agire sui cuori trattati prima con soluzioni diluitissime di muscarina, non poteva darmi alcun risultato.

Ma volli fare anche esperienze con atropina sola, e rimasi subito colpito dall'osservare che costantemente una soluzione 2 % di solfato di atropina agisce, in piccola quantità, sul cuore embrionale di pollo, regolarizzandone ma diminuendo anche l'ampiezza della funzione ritmica: un'azione, cioè, in parte analoga a quella della caffeina e della fisostigmina.



1. 2. 3. 4.

Fig. 70. — Embr. L[1] (2. IV, 9 am. - 15. IV, 10 am.). Azione dell'atropina. Temp.ª: 38° C.

1. Tracciato normale; 2. 3. tracciati presentanti gruppi di contrazioni poco regolari; 4. tracciati presi dopo l'azione ripetuta dell'atropina: il superiore quando il cuore pulsava ancora abbastanza vigorosamente, l'inferiore verso la fine. In entrambi si scorge una regolarità sorprendente del ritmo.

Anche la durata della funzione cardiaca è maggiore, in seguito all'azione dell'atropina. È probabile, dunque, che questo alcaloide agisca come la caffeina e la fisostigmina, anche sugli elementi muscolari del cuore, come del resto dimostrerebbero anche le esperienze del Gaskell.

—

Per la *nicotina* non avrei che ripetere ciò che ho detto a proposito della muscarina. Soluzioni molto diluite, che pur sono tanto attive sul cuore di animale adulto, non hanno alcun effetto sul cuore embrionale; mentre soluzioni forti operano una diminuzione della frequenza o un arresto, che, o spontaneamente dopo breve tempo,

Digitized by Google

o più presto in seguito a lavaggio del cuore, sparisce, senza che si possa, nel decorso ulteriore della funzione cardiaca, scorgere alcun effetto dell'avvelenamento.

Se la nicotina agisce in soluzione forte, il cuore, come dissi, si arresta in diastole; ma, applicata in sostanza, produce una retrazione, come una contrazione spasmodica del cuore, che, col lavaggio, anche si dilegua. Trattasi, dunque, in questi casi, di un'influenza diretta del veleno sulla sostanza muscolare; la quale azione non ha alcuna analogia con l'influenza delle soluzioni molto diluite di questo potente veleno sul cuore adulto.

Gli stessi effetti si ottengono dall'applicazione della nicotina sul cuore atropinizzato, o su una punta di cuore.

Tutto ciò esclude assolutamente qualsiasi ingerenza dei gangli intracardiaci sulla funzione ritmica del cuore, anche ammesso che sul cuore adulto i veleni studiati siano capaci di agire esclusivamente o prevalentemente sugli apparati nervosi del cuore.

—

Quanto alla *digitalina* e all'*elleboreina*, è tutto detto in poche parole. La prima adoperata in soluzione satura, la seconda in soluzione 2%, non hanno alcuna azione sul cuore embrionale, come si vede dalle due figure seguenti.

Fig. 71. — Embr. P¹ (5, IV, 8 ½ am. - 16. IV, 4 pm).
1. Il cuoricino (e tutto l'embrione) trovasi immerso in una soluz. 0,75% di Na Cl.
2. Il cuore è immerso in soluzione satura di digitalina. Temp.ª dei liquidi: 38° C.

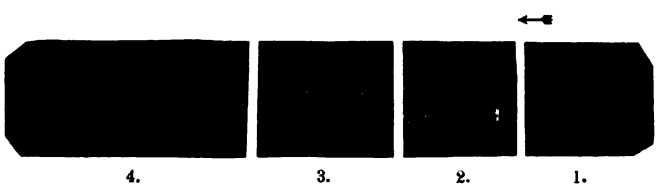


Fig. 72. — Embr. R¹ (5, IV, 8 ½ am. - 16. IV, 3 pm.). In 1. il cuore trovasi immerso in una soluzione 0,75% di Na Cl. In 2, 3, 4, in una soluzione 2% di elleboreina. Temp.ª dei liquidi: 38° C.

Le lievi modificazioni della frequenza o del ritmo, specialmente nella Fig. 72, non possono essere considerate come azioni specifiche delle due sostanze, ma debbono essere attribuite a leggerissime eccitazioni prodotte dal cambiamento del liquido.

Digitized by Google

Come risultato generale di queste esperienze coi veleni così detti nervosi del cuore, si può dire ch'essi hanno un effetto interamente negativo, per ciò che riguarda la loro azione creduta specifica sugli elementi nervosi contenuti nel miocardio. Ma noi possiamo trarne un risultato importantissimo, quello cioè che, come si prevedeva, la funzione cardiaca, durante lo sviluppo embrionale, è indipendente dalla funzione degli apparati nervosi locali, dato che questa funzione potesse essere svelata nel cuore adulto dai detti veleni. Per lo meno noi non siamo in grado di metterla in evidenza coi mezzi creduti finora più sicuri.

8. ECCITAZIONE DEL VAGO

Dopo aver dimostrato, con numerose esperienze brevemente riassunte nel paragrafo precedente, l'assenza della funzione dei centri nervosi cardiaci, ho voluto vedere se anche l'innervazione estrinseca manca al cuore embrionale.

Non è difficile preparare il vago sull'embrione al 19°-20° giorno di sviluppo, poichè esso decorre intimamente unito alla giugulare. È impossibile, però, isolarlo da questa, senza lederlo. Io mi contentavo, perciò, di prendere l'uno e l'altra nell'eccitatore di Ludwig, e di mandare uno stimolo di corrente indotta mentre il cuore era sospeso nel solito modo e dopo che avevo registrato un buon tratto della funzione cardiaca.

Come si vede dalle figure seguenti, l'eccitazione del vago, che l'esame microscopico pur dimostrava ben mielinizzato, negli embrioni

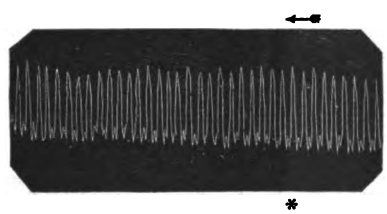


Fig. 73. — Embr. M² (7. IV, 9 am. - 25. IV, 3 pm.). In *, stimolo del vago sinistro. Nessun effetto. Si ripete più volte inutilmente. Temp.ª: 38° C. Piccola velocità del cilindro.

del 18°-19°-20° giorno di sviluppo, non ha alcun effetto sulla funzione del cuore, anche se si adoperano stimoli fortissimi.

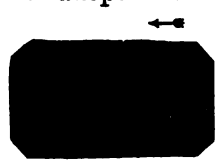


Fig. 74. — Embr. L². (6. IV, 9½ am. - 25. IV, 2 pm.). In *, stimolo del vago destro. Si ripete più volte senza alcun effetto. Piccola velocità del cilindro. Temp.ª: 38°, 5 C.

Digitized by Google

Mi son voluto quindi assicurare, che l'eccitazione del vago produce nel pollo adulto, come negli altri animali, l'arresto del cuore; ciò che si può fare comodamente, senza aprire il torace, ascoltando al disopra di questo i palpiti cardiaci, prima e durante l'eccitazione del vago, preso nell'eccitatore di Ludwig. Il risultato fu sempre positivo.

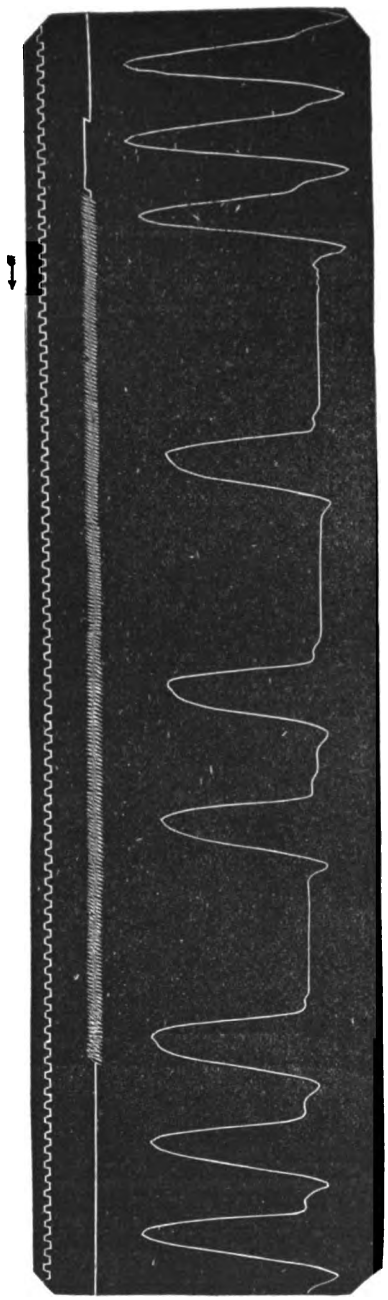


Fig. 75. — Pulcino nato da 7-8 ore. Cuore sospeso *in situ*. Eccitazione del vago destro. Corrente data da 3 accumulatori; distanza dei rocchetti = cm. 10. — La linea superiore indica il Tempo in $^1/_{10}$"; la seconda, la durata dello stimolo. — Diminuzione considerevole della frequenza delle contrazioni Temp.ª: 38°, 5 C.

Del resto mi sarei risparmiato queste esperienze, se avessi avuto occasione di leggere prima la memoria originale di E. H. Weber,[7] giacchè E. Weber aveva constatato anche negli uccelli l'effetto dell'eccitazione del vago.

Ma io ho voluto anche vedere quando questa eccitazione comincia ad avere il suo effetto caratteristico sul cuore; ed ho trovato che già poche ore dopo la fuoriuscita del pulcino dall'uovo, si può ottenere una diminuzione della frequenza o anche l'arresto, adoperando correnti molto forti. Nelle seguenti figure si vedono

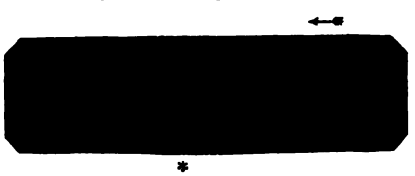


Fig. 76. — Medesimo cuore della figura precedente.
Dopo ripetuti stimoli, la frequenza è alquanto diminuita. In *, si manda al vago uno stimolo più forte: 4 accumulatori, distanza dei rocchetti = cm. 8. Si ottiene l'arresto duraturo del cuore. In seguito cessato lo stimolo, il cuore riprende a pulsare. Temp.ª: 38°,5 C. Tracciato fotograficamente ridotto della metà.

chiaramente i due effetti, ottenuti con correnti di diversa intensità.

Sembra, dunque, che l'azione inibitrice del vago non si esplichi che quando l'animale passa dalla vita embrionale nell'ambiente

Digitized by Google

esterno,[1] non ostante che tanto il nervo, quanto, probabilmente, i gangli cardiaci abbiano raggiunto, negli ultimi giorni, uno sviluppo istologico completo. Potrebbe anche darsi, però, che i più delicati e intimi rapporti fra le arborizzazioni terminali delle fibre del vago e le cellule muscolari e nervose del cuore si stabiliscano proprio nelle ultime ore dello sviluppo embrionale.

Ma, da un punto di vista puramente fisiologico, noi ci sentiamo disposti a pensare che gli apparati nervosi cardiaci (intrinseci ed estrinseci) già pronti, ricevano il primo impulso a funzionare, siano attraversati dalla prima onda d'eccitazione, solo in seguito all'azione dell'ambiente esteriore su tutto l'organismo. La comparsa della funzione può aver luogo più o meno presto, come più o meno presto cominciano a funzionare altri apparati nervosi centrali e periferici, a seconda della natura dell'animale e della sua proprietà ereditaria di adattarsi più o meno presto all'ambiente esteriore.

L'intensità dello stimolo, necessaria per ottenere l'effetto inibitore del vago, dimostra che la pervietà degli apparati nervosi è appena iniziata. In un pollo adulto, basta uno stimolo di più d'un terzo inferiore, per ottenere il medesimo effetto.

—

Tanto le esperienze fatte coi veleni nervosi del cuore, quanto queste di eccitazione del vago, sono concordi nel dimostrarci che gli apparati nervosi del cuore, durante la vita embrionale non presentano alcuna delle proprietà loro, che noi sogliamo coi mezzi ordinari saggiare e mettere in evidenza, negli animali adulti.

9. STIMOLI ELETTRICI

Assai poco o quasi nulla è stato fatto dell'elettrofisiologia del cuore embrionale; ed è perciò che ho dato alle mie ricerche un maggiore sviluppo in questo senso.

Le osservazioni del Preyer si riducono a questo:

1. Che con correnti indotte e rapidamente interrotte si ottiene un aumento di frequenza, e con correnti più forti un arresto del cuore in contrazione sistolica, che tosto passa in tetano, il quale comparisce e cessa alcuni secondi dopo il principio e risp. la fine dell'eccitazione elettrica.

---

[1] Per le modificazioni che il sistema nervoso subisce nei primi giorni della vita estrauterina di mammiferi neonati, vedi tra l'altro[100-102] le interessanti ricerche di Albertoni[97-99] e di Aducco[96].

Digitized by Google

2. Correnti costanti deboli e forti non influiscono, nei primi giorni, sulla frequenza delle contrazioni.

Il Fano si limitò anche a determinare il valore dell'eccitabilità del cuore, osservando le alterazioni del suo ritmo. I risultati da lui ottenuti furono citati sopra.

Credo anche inutile riferire i resultati del Pickering, sia perchè riguardano il cuore del 2°-3° giorno di sviluppo, sia perchè egli non adottò alcun metodo grafico per registrarne i movimenti.

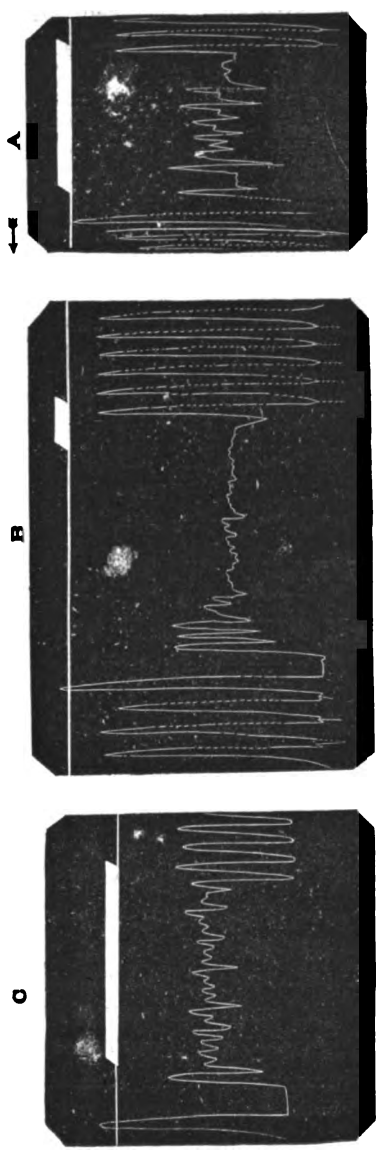


Fig. 77. — Embr. R.ª (13. IV, 9½ am. - 29. IV, 9 am.). Cuore isolato e pulsante automaticamente. Effetto di uno stimolo elettrico tetanizzante. La linea superiore indica la durata dello stimolo. Temp.: 38°, C.

—

Le mie ricerche sono state fatte sul cuore sospeso *in situ*, sul cuoricino separato dall'organismo, e sulla punta di cuore.

Adoperai sempre stimoli di corrente indotta (2 accumulatori Tudor, induttorio a slitta di Du Bois-Reymond), e come elettrodi, a seconda dei casi, mi son servito di piccolissimi elettrodi a pennello, o di elettrodi metallici di filo d'argento coperti d'uno strato di Ag Cl fuso, o di semplici elettrodi metallici. Del resto saranno indicate a suo tempo le particolari condizioni di esperimento.

—

Innanzi tutto vediamo quale effetto produce uno stimolo tetanizzante sulla normale funzione del cuore e sul cuore immobilizzato.

Se il cuore funziona ritmicamente, colpito da uno stimolo tetanizzante, a seconda della sua intensità, o non ne risente alcun effetto, o diminuisce l'ampiezza delle sue contrazioni, rimanendo in uno stato di accorciamento tonico, durante il passaggio della corrente, o si arresta affatto. Nei tracciati A e C della Fig. 77 si vede come, quando la distanza dei rocchetti dell'induttorio è uguale a

Digitized by Google

8 e risp. a 10 cm., le contrazioni ritmiche del cuore non sono abolite, ma son divenute più piccole, e sono iscritte sopra una linea di tonicità superiore. La cessazione quasi completa della funzione ritmica si ottenne, quando la distanza fra i due rocchetti fu diminuita ancora di due cm., come si vede nel tracciato B. della Fig. 77 e nella Fig. 78.

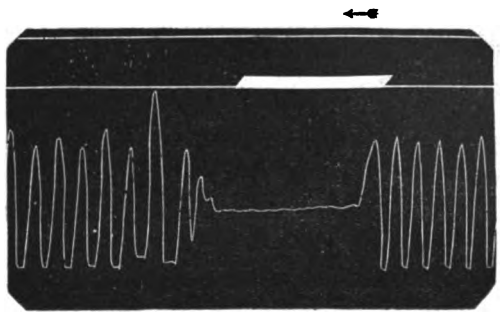


Fig. 78. Embr. R². (Ved. fig. precedente).

In tutti questi tracciati la linea di arresto del cuore non supera mai la linea sistolica. Sul principio dell'eccitazione non si nota alcun fenomeno degno di nota; ma, alla fine, si osserva costantemente che una contrazione di mediocre ampiezza, una lunga pausa e poi un'altra contrazione altissima precedono il ritorno del ritmo normale. Il vedere la linea d'arresto, in alcuni casi, alquanto più in basso della normale linea sistolica non c'impedisce di ritenere i fenomeni osservati come tetano incompleto del cuore. Probabilmente il muscolo cardiaco embrionale, che durante il tetano subisce, come ogni altro muscolo, una diminuzione del suo coefficiente di elasticità, viene per ciò ad essere disteso passivamente dal peso della leva.

Si tenga presente che, nel caso nostro, il cuore funzionava veramente come un muscolo isolato, perchè era separato dall'embrione e vuoto di sangue.

Una curva tetanica superante di molto la linea sistolica, vedesi però nella figura seguente. Trattasi di una punta di cuore pinzettata alla base dei ventricoli e uncinata alla punta: la pinza e l'uncino di alluminio facevan da elettrodi. Il preparato era immobile. Avanti alla curva tetanica, si vede una contrazione provocata da uno stimolo d'apertura. Il principio della curva presenta delle ampie ondulazioni, che dimostrano il tetano non essere ancora completo; la curva monta sempre fino alla cessazione dello stimolo; ma non s'abbassa dopo di questa, anzi, continua per lungo tratto, per poi abbassarsi lentamente.

Tutto il decorso della curva ricorda molto più da vicino un tetano di un preparato esofageo vale o dire un tetano di tessuto

Digitized by Google

a cellule muscolari, che i così detti tetani cardiaci. Io credo che questo fatto si possa spiegare, pensando che le cellule miocardiche, a quel periodo di sviluppo, conservano ancora molti caratteri fisiologici ed istologici delle cellule muscolari.

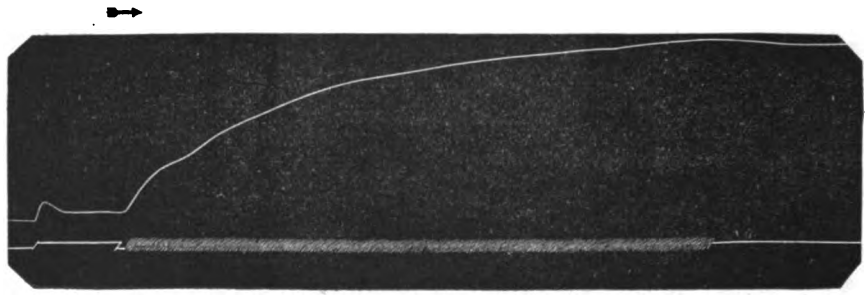


Fig. 79. — Embr. C^6. (5. V, 9 am. - 20. V, 10 am.). Punta di cuore immobile. Tetano cardiaco. Temp.ª: 37°, 5 C. Distanza dei rocchetti: 8 cm.

Un effetto postumo abbastanza lungo dell'eccitazione elettrica si osserva anche nel tracciato B della Fig. 77.

—

Lo stimolo elettrico di corrente indotta, d'intensità media, può anche semplicemente trasformare il ritmo d'un cuore pulsante automaticamente, aumentando la frequenza delle contrazioni e rendendole un po' meno alte. Quest'effetto si scorge evidente nel tracciato

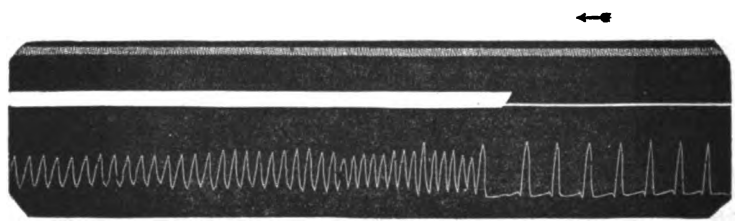


Fig. 80. — Embr. Q^2 (13. IV, 9½ am. - 27. IV, 2 pm.). Cuore isolato dall'embrione e pulsante automaticamente. Lo stimolo giunge per due elettrodi metallici a AgCl, toccanti la base dei ventricoli. Temp.ª: 37°5 C. Tempo: 1/15".

della Fig. 80. La distanza dei rocchetti era di soli 15 cm; appena il cuoricino è colpito dallo stimolo, trasforma il suo ritmo, il quale, da molto lento che era passa d'un tratto in un ritmo che, chi ha pratica della funzione del cuore embrionale di pollo, riconosce subito essere affatto simile a quello normale. Il tracciato continua così per lungo tempo, finchè, perdurando lo stimolo, il cuoricino a grado a grado si arresta.

Digitized by Google

Aumentando, anche di poco, l'intensità dello stimolo, invece d'eccitare la funzione cardiaca, la si arresta.

—

Uno stimolo di corrente indotta e rapidamente interrotto provoca contrazioni ritmiche, affatto simili a quelle normali, in un cuore immobile. Anche qui l'effetto è diverso, a seconda dell'intensità dello stimolo. Uno stimolo minimo (Fig. 81. Distanza dei rocchetti: nel tracciato superiore = 10 cm., nell'inferiore = 13 cm.) su-

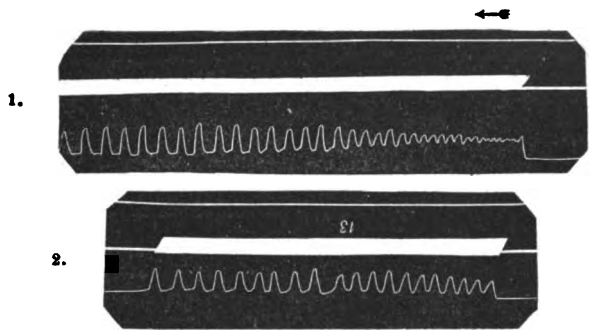


Fig. 81. — Embr. Q¹ (Ved. fig. prec.). Contrazioni ritmiche provocate da uno stimolo minimo. Temp.ª: 37°, 5.

scita un ritmo regolarissimo, il quale è affatto indipendente dal ritmo elettrico. Fenomeni analoghi osservarono il Kronecker e il Basch nei cuori di rana, e l'Engelmann nel bulbo aortico del medesimo animale. Nelle fig. 81, 82 si vede come le contrazioni cominciano e cessano col cominciare e cessare dello stimolo, e come le prime hanno un'ampiezza minore, sono più frequenti e inscritte sopra una linea di tonicità superiore.

Se, invece, lo stimolo è più forte, provoca nel cuore, anche immobile, un tetano incompleto o completo, a seconda della sua intensità; un tetano come si disse, di natura speciale, già descritto dal Ranvier nel cuore di rana. Nella figura seguente, lo stesso

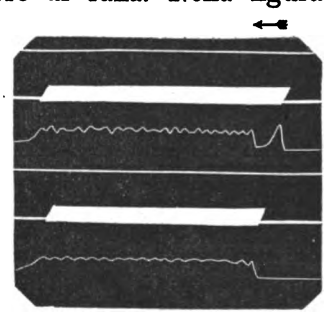


Fig. 82. — Embr. Q². (Ved. fig. prec.). Tetani cardiaci. Temp.ª: 37°, 5 C.

cuore che a uno stimolo minimo (dist. dei rocchetti = 15 cm) rispondeva con contrazioni ritmiche regolari, a uno stimolo più

Digitized by Google

forte (dist. dei rocchetti = 13 — 10,5 cm) risponde con un tetano.

Bisogna, però, ricordare che v'influisce, oltre all'intensità dello stimolo, anche l'eccitabilità del cuore. Dalla stessa figura, infatti, risulta che lo stesso stimolo = 13 prima produsse contrazioni ritmiche regolari, e più tardi un tetano, evidentemente perchè il cuore cominciava ad esaurirsi.

—

È noto che portando uno stimolo non molto forte sui ventricoli, mentre il cuore pulsa automaticamente, il suo effetto è diverso a seconda del momento in cui lo colpisce. Il cuore presenta cioè un periodo refrattario, che coincide su per giù, con la fase sistolica, durante la quale diminuisce di molto la sua capacità di rispondere agli stimoli esterni, mentre nella fase diastolica tale capacità aumenta. La sistole provocata mediante uno stimolo portato sui ventricoli, fu detta estrasistole. A questa succede normalmente un periodo più lungo di riposo, che per ciò fu detto riposo compensatore.

Io non posso trattare dei particolari di questo fenomeno, osservato per la prima volta dal Marey[75], e poi constatato da molti altri osservatori. Dirò solamente che, prima il Dastre[76], e, in questi ultimi anni, il Kaiser[94] hanno emesso l'ipotesi che il fenomeno del riposo compensatore non possa aver luogo senza la normale funzione dei gangli intrinseci del cuore, poichè, se in una punta di cuore si può provocare un'estrasistole, manca sempre il riposo compensatore. Senonchè l'Engelmann[89-91] ha recentemente additato la ragione perchè quelli osservatori non riuscirono ad osservare tale fenomeno nella punta di cuore, e ne ha dimostrato indiscutibilmente l'esistenza, come ha dimostrato la possibilità della mancanza del riposo compensatore in un cuore intero.

Però, in seguito alle ricerche più recenti, non si può considerare una punta di cuore di rana, come affatto priva di elementi nervosi (fibre), così che, l'esperienza dell'Engelmann non elimina il dubbio che tali elementi entrino in giuoco nella produzione di quel fenomeno.

A me è parso che il cuore embrionale offra il miglior campo di ricerca per risolvere tale questione, poichè dalle nostre indagini tossicologiche risultò all'evidenza che il cuore di pollo funziona, durante tutto il periodo embrionale, indipendentemente dai suoi apparati nervosi, e può essere considerato come un cuore affatto privo di essi.

Per ciò, istituii numerose ricerche, a questo riguardo, dalle quali è risultato costantemente, non solo che il cuore embrionale presenta il periodo refrattario e l'estrasistole, ma che a questa segue anche

Digitized by Google

sempre un periodo di riposo compensatore. Dopo ciò resta stabilito che il fenomeno in questione è tutto d'origine esclusivamente muscolare.

Ricerche simili sul cuore di animali omotermi erano state fatte finora solamente dal Gley, e recentemente dal Langendorff.

Visto l'interesse che deve destare questo fatto, mi si permetta di riportare parecchi tracciati, che lo mettono in evidenza. Nella

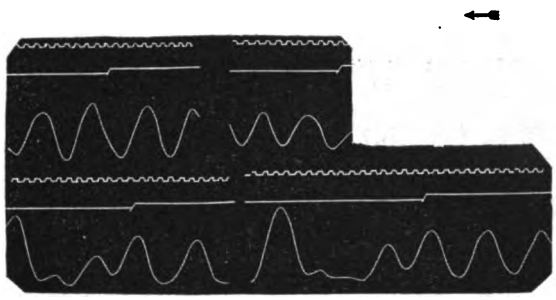


Fig. 83. Embr. G (23. III, 9 am. - 3. IV, 8 am.). Cuore sospeso *in situ*. Temp.ª: 38° C. La linea superiore segna il tempo in $^1/_{10}$", la seconda, il momento dello stimolo (stimolo d'apertura; distanza dei rocchetti = cm. 10). Tracciato fotograficamente ridotto della metà.

fig. 83 i due tracciati superiori dimostrano il periodo refrattario; i due inferiori mostrano due tipiche estrasistoli, seguite da riposo compensatore. Lo stimolo era sempre lo stesso, come identiche erano le rimanenti condizioni di esperimento.

Nella figura 84, ho raccolto varie forme di estrasistoli, ottenute da uno stesso cuore, successivamente, e sempre col medesimo stimolo d'apertura. La varia ampiezza delle estrasistoli dipende dal momento in cui cade lo stimolo nella fase diastolica della contrazione ventricolare.

Dall'esame di questi tracciati risulta: 1. Che l'estrasistole è tanto più ampia, più escursiva, quanto lo stimolo colpisce il ventricolo in un momento più avanzato della sua fase diastolica. Ho ordinato i tracciati in modo, che questo fatto risulti della massima evidenza, disponendoli per ordine crescente, dall'estrasistole più piccola del tracciato A alla più ampia del tracciato D.

2. Che la durata del riposo compensatore è proporzionale alla frequenza delle contrazioni cardiache precedenti.

3. Che la durata del riposo compensatore è in relazione inversa dell'ampiezza dell'estrasistole, e, per conseguenza, dipende dal momento in cui cadde lo stimolo. Questa relazione è quella già osservata dal Marey, che cioè la successiva sistole spontanea ha luogo tanto più tardi quanto più presto la fase diastolica del periodo precedente fu interrotta dallo stimolo.

Digitized by Google

I risultati 2. e 3. sono a sostegno della dottrina che il riposo compensatore serve alla conservazione del ritmo normale del cuore.

4. Non pare che una relazione vi sia fra l'ampiezza dell'estrasistole e l'ampiezza della prima sistole spontanea successiva.

5. *Che la sistole seguente il riposo compensatore è costantemente più ampia di tutte quelle precedenti l'estrasistole e di quelle che vengono dopo di essa.*

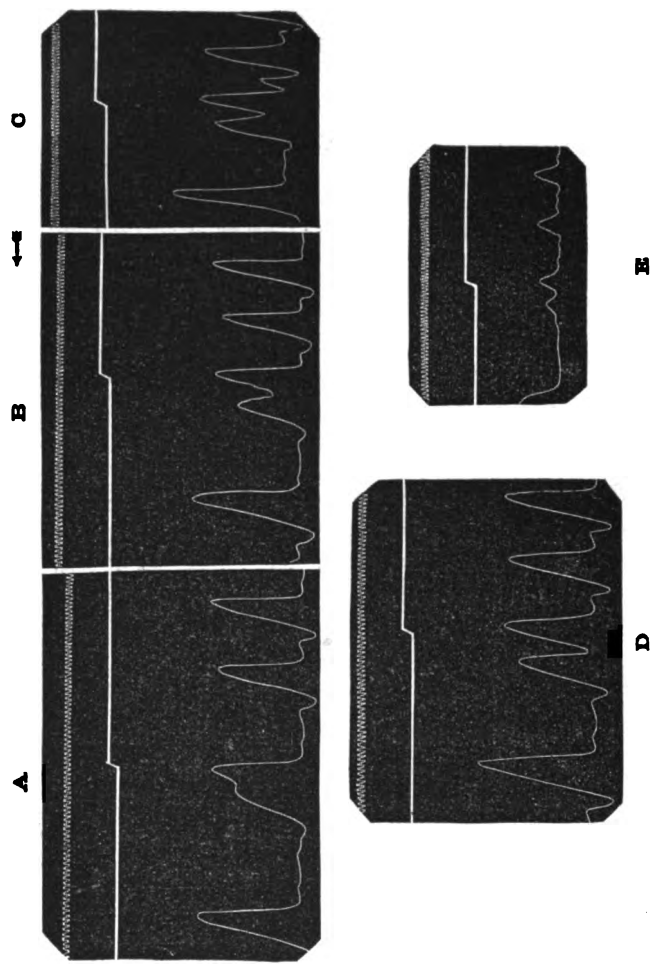


Fig. 81. — Embr. A² (9. IV. 9 am. - 23. IV. 4 pm). Cuore sospeso *in situ*. Temp.ª costante 37° C. Tempo: 1/25". Stimolo = (distanza dei rocchetti : 15 cm).

Quando, per la prima volta, osservai quest'ultimo fenomeno, ne rimasi colpito, soprattutto perchè nè il Marey, nè l'Engelmann nè altri ne avevan parlato a proposito delle loro ricerche sul cuore di rana. Nelle numerose figure dell'Engelmann non si riscontra mai un simile fenomeno.

Digitized by Google

Solo da ultimo, leggendo le osservazioni del Langendorff[81] sul cuore dei mammiferi, dove egli ha potuto riscontrare un tal fatto, ho trovato che lo stesso Autore dice di averlo osservato anche nel cuore di rana parecchi anni addietro.

Ma, leggendo la breve nota[80], cui il Langendorff si riferisce, si vede chiaramente che il fenomeno da lui allora osservato non è costante e può essere anche accidentale.

Egli stesso dice testualmente: «Il rinforzo del polso non è sempre rilevabile; spesso si riesce solo con fatica a riconoscerlo». Egli aggiunge poi che la sistole seguente quella più alta, è a sua volta più piccola delle altre, e invoca i gangli cardiaci per spiegare il fenomeno.

Anch' io ho osservato qualche cosa di simile nei cuori di rana; ma mi sono accorto subito che la prima sistole seguente il riposo compensatore è, in moltissimi casi, solo apparentemente più ampia, perchè durante quel riposo la penna spesso s'abbassa oltre l'ascissa. Tuttavia son riuscito in seguito a mettere in evidenza il detto fenomeno anche nel cuore di rana, stabilendo anche il suo determinismo.[1]

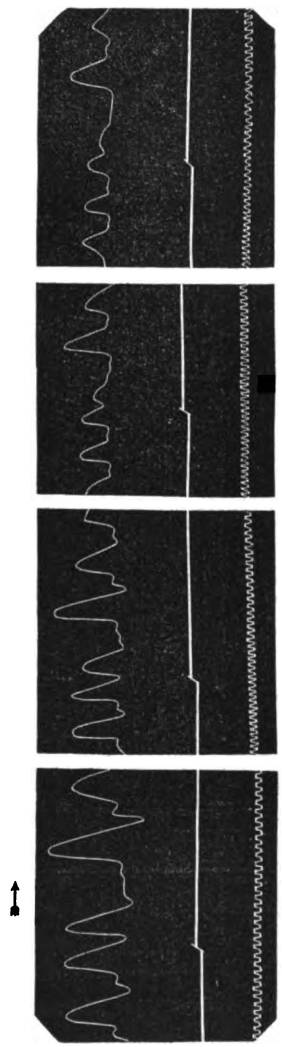


Fig. 85. — Embr. R[6] (5. V, 9 am. - 20. V, 7 am.). Cuore *isolato*. Varie estrasistoli provocate successivamente nel medesimo cuore. Stimolo = (distanza dei rocchetti: 10 cm.). Temp.°: 38,° C. Tempo: 1/12".

Nei cuori dei mammiferi, invece, come risulta dalla figura del Langendorff,[81] il fenomeno si presenta in tutta la sua evidenza ed è identico a quello osservato da me nel cuore embrionale, indipendentemente dal primo, e quasi contemporaneamente.

Ma quale può esser la causa di questo fenomeno?

L'estrasistole si verifica nei cuori embrionali nelle medesime condizioni e con gli stessi caratteri, con cui si presenta nei cuori di rana; e, se non fosse superfluo, potrei riportare numerosi risultati

---

[1] Ved. Centr. f. Physiologie, 3 October 1896.

Digitized by Google

identici a quelli ottenuti dall'Engelmann, intorno al periodo refrattario degli atri e del seno, intorno alla natura periodica dello stimolo fisiologico, etc. Il fenomeno deve dunque avere la sua ragione in una proprietà speciale del cuore degli animali omotermi, e peciloterm i, e particolarmente del cuore embrionale, dove si presenta con una costanza ed evidenza di molto superiori.

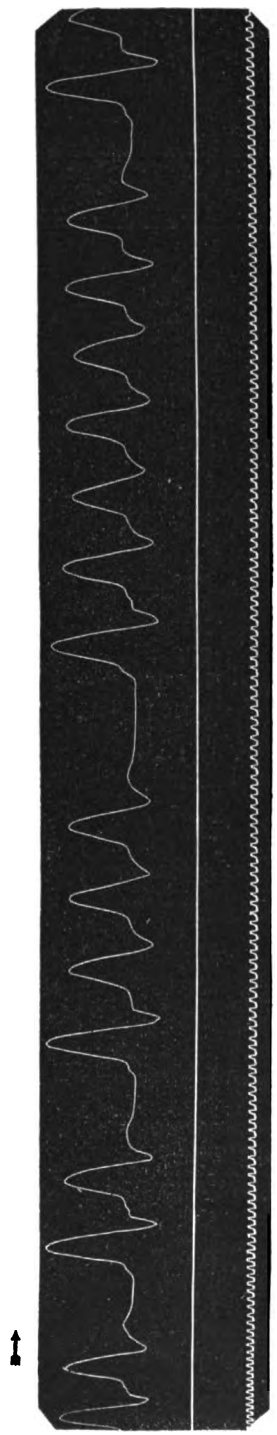


Fig. 86. — Embr. S⁶ (5, V, 9 am. - 20. V, 10 am). Cuore isolato e pulsante spontaneamente a gruppi. Dopo ogni riposo, spontaneo, si vede la prima sistole del gruppo seguente più ampia delle rimanenti. Temp.ª: 38° C. Tempo: 1/11".

Cominciamo, innanzi tutto, dal rifiutare l'ipotesi del Langendorff,[81] secondo il quale la maggior ampiezza della prima sistole spontanea è anch'essa compensatrice e dimostra che il cuore in tutti i momenti deve esplicare la medesima energia. A sostegno di quest' ipotesi, egli dice che la prima sistole spontanea è tanto più grande quanto più piccola è l'estrasistole.

Certo l'ipotesi, anzi la legge che ne ricava lui « *della conservazione del lavoro del cuore* » è attraente, e starebbe in accordo con gli altri principî generali stabiliti dal Marey e dall' Engelmann. Ma è il fatto su cui il Langendorff basa la sua ipotesi, che non è generale.

Nei cuori embrionali di pollo non vi è alcuna corrispondenza fra l'ampiezza dell'estrasistole e quella della prima sistole spontanea, come risulta dai numerosi tracciati riportati da me. È un peccato che il Langendorff non abbia anche, tra i molti altri, pubblicato qualche tracciato che dimostri il compenso da lui trovato fra le due sistoli.

Un' altra osservazione si oppone all'ipotesi di questo autore, ed è che sistoli spontanee più ampie delle rimanenti, appariscono, nei cuori embrionali, dopo ogni riposo, anche breve, di qualsiasi natura esso sia. Basta dare uno sguardo a molti dei tracciati precedenti (Fig. 31, 32), dove appariscono gruppi periodici; ed a questa fig. 86, dove il fenomeno

Digitized by Google

è più evidente, per l'ampiezza del tracciato. Qui non v'è compenso di sorta da stabilire. Qui non può trattarsi che di un rapporto intimo tra il riposo del cuore e l'energia che esso è capace di esplicare al primo momento in cui riprende a contrarsi.

Lasciando da parte, per ora, il fenomeno quale è stato osservato dal Langendorff nel cuore dei mammiferi, sulla cui frequenza io non ho esperienza personale, per ciò che riguarda il cuore embrionale, dove è *assolutamente costante*, l'ipotesi che mi sembra più verisimile è la seguente.

Nel cuore, come in ogni altro organo embrionale, i processi anabolici sono naturalmente predominanti, senza di che non sapremmo spiegarci il loro accrescimento; e noi sappiamo che negli organi presentanti una funzione ritmica, tali processi raggiungono il *maximum* nella fase di riposo, nella fase diastolica d'ogni contrazione ritmica.

Un organo embrionale, dunque, deve trovarsi in condizioni analoghe a un organo che s'ipertrofizza, e le considerazioni che il Fano[77] fece a proposito di questo, per spiegare la ragione dell'ipertrofia, possono in parte applicarsi al cuore embrionale ad eccezione del momento causale, che dev'esser differente.

Nulla di strano, per ciò, che durante un periodo di riposo, spontaneo o provocato, i processi integrativi raggiungano, nel cuore embrionale un grado così alto, da render possibile una contrazione più vigorosa delle precedenti e seguenti il periodo di riposo.

—

Abbiamo visto che il fenomeno dell'estrasistole e del riposo compensatore si può osservare costantemente nei cuori embrionali.

Ma quando le contrazioni cardiache sono molto frequenti, si

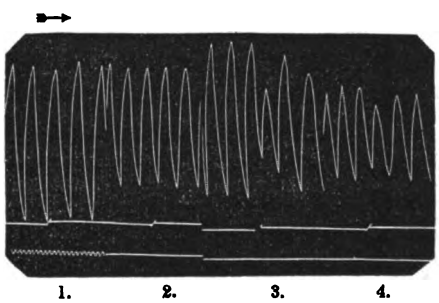


Fig. 87. — Embr. V^4 (l. V. 3 pm. - 16, V, 12 m.). Temp.ª: 38° C, Tempo: $^1/_{12}$". Tracciato fotograficamente ridotto della metà. (Sono quattro pezzi di tracciato riuniti in una sola figura).

riesce a provocare un'estrasistole con uno stimolo relativamente più forte, ma il riposo compensatore non apparisce evidente. Si tratta di quei cuori che compiono 150–170 contrazioni al minuto, i cui cardiogrammi sono privi d'ogni ondulazione. Nella fig. 87 i

Digitized by Google

due tracciati di sinistra mostrano due stimoli non seguiti da alcun effetto; i due tracciati di destra presentano due estrasistoli, che non sembrano seguite dai rispettivi riposi compensatori. Eppure i due ultimi stimoli caddero nel momento migliore della fase diastolica. Può darsi che in simili casi, il cuore, avviato in una funzione così energica e frequente, non senta il bisogno di rifarsi del lavoro straordinario compiuto.

—

Il fenomeno dell'estrasistole può anche osservarsi in una punta di cuore embrionale. Quando, però, si sospende una punta di cuore embrionale, bisogna sempre aspettarsi, anche se da principio è immobile, di vederla, dopo qualche tempo, pulsare automaticamente, per lo più, per qualche lembo di seno o di atrio rimastovi attaccato. In un preparato così fatto, il quale differisce da un cuore intero solo per l'enorme lentezza delle contrazioni spontanee, si ottengono tutte le forme di estrasistoli descritte avanti, come si vede dalla seguente figura; con questo, però, di speciale e non comune, che le estrasi-

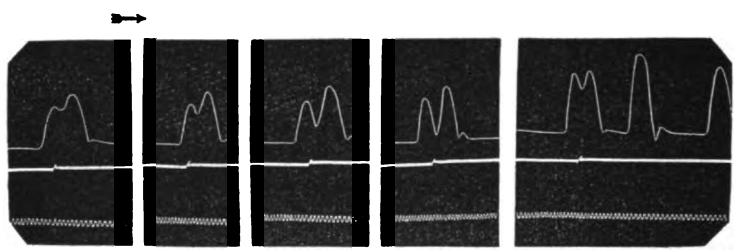


Fig. 88. — Embr. B6 (5. V, 9 am. - 19. V, 11 am.). Punta di cuore pulsante spontaneamente, ma assai lentamente e irregolarmente. Estrasistoli. Temp.ª: 37°,5 C. Tempo 1/12". Stimolo = (distanza dei rocchetti: 8 cm.).

stoli sono più alte delle sistoli spontanee su cui insorgono. Ciò si osserva, però, solamente quando l'intervallo fra una contrazione spontanea e l'altra è assolutamente enorme, e le sistoli si succedono irregolarmente e un vero ritmo non esiste.

Che se la punta di cuore presenta contrazioni spontanee ritmiche, come nell'ultimo tracciato a destra della figura precedente, siano pur esse poco frequenti, come in quest'altra figura, l'estrasistole si verifica nel modo consueto, vale a dire è uguale o un po' meno alta della sistole spontanea cui si sovrappone.

Il fatto osservato dimostra che quelle sistoli spontanee non erano contrazioni massimali; o, in altre parole, che possono esistere, nelle condizioni accennate di grave insufficienza dello stimolo naturale o di grave depressione del centro automatico, contrazioni submassimali. Di tal fenomeno converrebbe occuparsi in modo speciale, perchè accenna a una certa dipendenza dell'altezza della contra-

Digitized by Google

zione ventricolare dalla intensità o dalla natura dello stimolo fisiologico, prima d'ora non presa in considerazione.

Ma anche una punta di cuore affatto immobile presenta il fenomeno dell'estrasistole. Per provocarlo, io aumentava l'intensità dello stimolo, sino al punto che anche lo stimolo unico di chiusura fosse sufficiente ad eccitare il cuore; interrompendo quindi rapidamente la corrente, ottenevo un'altra contrazione d'apertura, ch'era poi l'estrasistole. Regolando l'intervallo fra la chiusura e l'apertura in modo che questa coincidesse con vari momenti successivi della fase diastolica della contrazione di chiusura, potevo ottenere varie forme di estrasistoli. Nel tracciato di sinistra della figura 90 l'intervallo tra la chiusura e l'apertura è stato troppo lungo, e si sono avute due sistoli complete. In quello di destra invece, si osserva un'estrasistole.

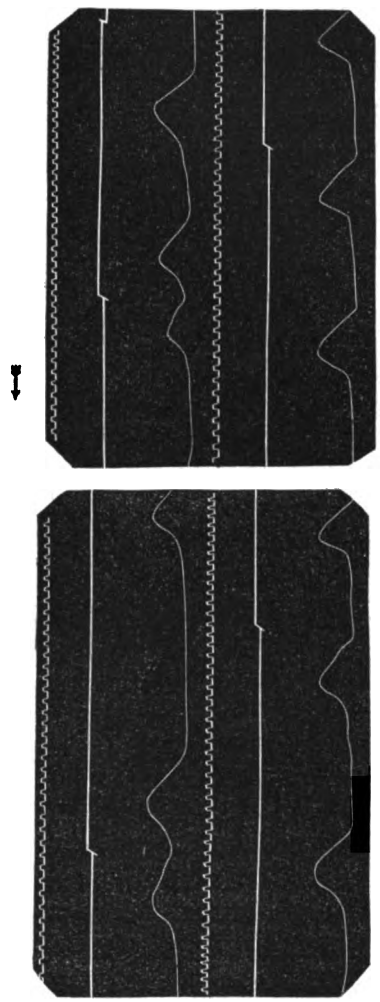


Fig. 89. — Embr. V (25. III, 10 am. - 7. IV, 10½ am.). Cuore sospeso *in situ*. Legatura in corrispondenza del ⅓ superiore degli atri. Contrazioni automatiche poco frequenti. Estrasistoli. Stimolo = (distanza dei rocchetti: 6 cm.). Temp.ª: 38°,5 C. Tempo: 4/12″. Nei tracciati inferiori lo stimolo cade nel periodo refrattario; nei superiori, provoca un'estrasistole.

Lo stesso fatto si scorge in questi altri due tracciati nei quali si ripete il fatto che l'estrasistole è più alta della sistole cui si

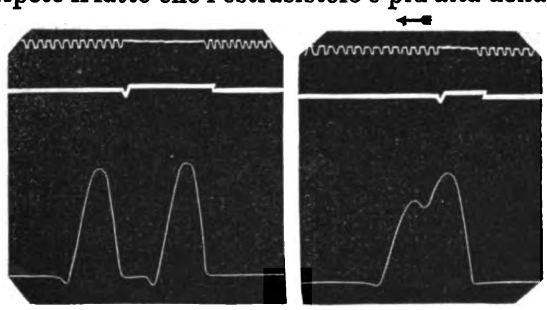


Fig. 90. — Embr. O² (13. IV, 9½ am. - 26. IV, 4 pm.) Punta di cuore immobile. Estrasistole. Temp.ª: 38°, C. La linea superiore indica il tempo in 1/12″; la seconda linea indica il momento della chiusura e dell'apertura.

Digitized by Google

sovrappone. Ma in questo caso la sistole e l'estrasistole, in sostanza, non sono altro che la contrazione di chiusura e d'apertura rapidamente seguentisi l'una all'altra; onde il fenomeno si può spiegare, non solo perchè lo stimolo d'apertura è più forte di quello di chiusura, ma anche per una specie di addizione dei due stimoli. Infatti, lo stesso fenomeno si può osservare anche se i due stimoli si succedono con un intervallo tale che le due contrazioni rispettive possano completarsi, purchè detto intervallo sia il più piccolo possi-

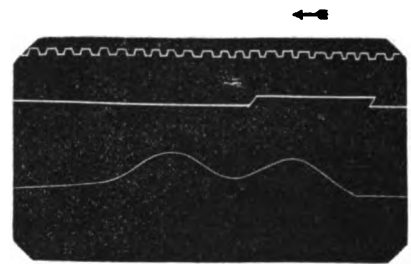


Fig. 91. — Embr. R^2 (13. IV, 9 ½ am. - 29. IV, 9 am.). Punta di cuore sospesa, immobile. Temp.ª: 38°5 C. Tempo: 1/12". Estrasistole. Stimolo = (distanza dei rocchetti: 5 cm.).

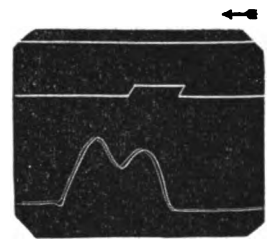


Fig. 92. — Embr. B^2 (10. IV, 8 pm. - 23. IV, 4 ½ pm.) Cuore legato a mezzo gli atri; immobile. Estrasistole. Temp.ª: 39°,5, C. Stimolo = (distanza dei rocchetti: 10 cm.).

bile. Allora la contrazione d'apertura è sempre più alta di quella di chiusura. Ma la durata dell'intervallo più conveniente è variabilissima da un cuore all'altro, e nei diversi momenti successivi durante una stessa esperienza.

Se l'intervallo fra la chiusura e l'apertura è molto grande, le due contrazioni o non differiscono tra loro o quella d'apertura è più bassa della prima. Di ciò mi sono convinto con numerose ricerche, fatte anche sul cuore di rana. Ripeto, dunque, che più dell'intensità diversa dei due stimoli, a produrre questo fenomeno influisce l'effetto del primo stimolo sulla contrazione causata dal secondo.

—

Sugli atri si possono ripetere tutte le esperienze fatte sui ventricoli. Se si passa una legatura nel solco atrio-ventricolare, e si

Digitized by Google

asportano i ventricoli, il moncone rimanente composto degli atri e del seno, sospeso nel solito modo, continua a contrarsi ritmica-

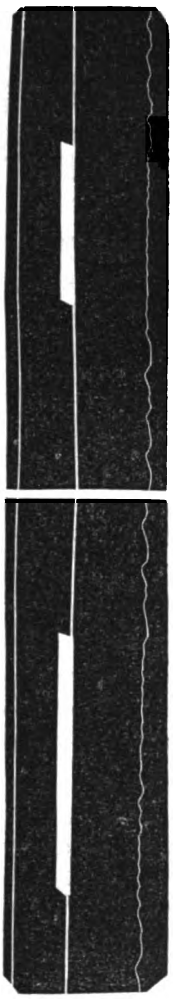
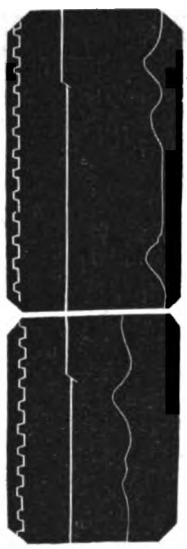


Fig. 93. — Embr. Z¹, (9. IV, 9 am. - 23. IV, 3 pm.). Preparato seno + atri contraentisi spontaneamente. Tetano degli atri. Stimolo = (distanza dei rocchetti: 8 cm.). Temp.ª: 38° C.



1. 2.

Fig. 94. — Embr. Z¹ (Ved. fig. preced.). In 1. periodo refrattario, in 2. estrasistole e riposo compensatore Temp.ª: 38° C.

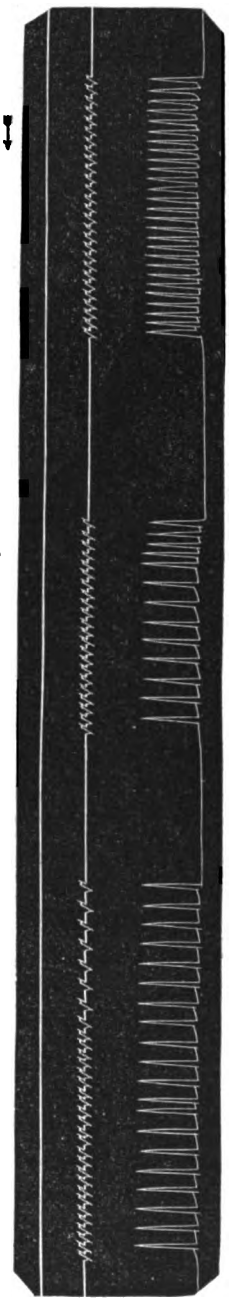


Fig. 95. — Embr. H². (11. IV, 9 am. - 24. IV, 3 pm.) Cuore sospeso *in situ* e immobilizzato mediante poche gocce di soluzione di KCl. Stimoli ritmici portati sul cuore(indicati dalla seconda linea del tracciato) con intervalli di 1″ e 2″. Temp.ª: 38°,5 C. Velocità minima del cilindro. (Ved. nel testo).

mente per ore intere. Sopra un simile preparato si può provocare un tetano atriale, che è anch'esso sempre ritmico come si vede dalla fig. 93, e studiare il fenomeno del periodo refrattario e dell'estrasistole, che si presenta in modo così tipico come nei ventricoli. (Fig. 94).

—

Altri fenomeni osservati nel cuore di rana ho potuto ritrovare nel cuore embrionale di pollo.

Così, p. es., i due fenomeni descritti da Bowditch, dell'*eccitazione sufficiente senza effetto*, e della *scala*.

Digitized by Google

Il primo si vede registrato nella fig. 95. Nel primo gruppo a destra di contrazioni, provocate da stimoli doppi di corrente indotta (chiusura e apertura) succedentisi rapidamente, si vede come

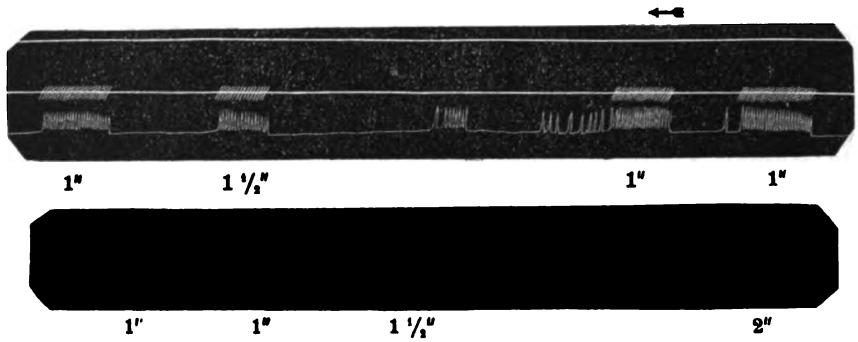


Fig. 96. — Embr. E² (10. IV, 8 pm. - 24. IV, 8 am). Punta di cuore immobile. Fenomeno della *scala*. I numeri indicano il valore dell' intervallo fra i singoli stimoli, in secondi. Stimolo = (distanza dei rocchetti: 12 cm.). Temp.ª: 38°, 5 C.

i ventricoli rispondono agli stimoli dati con un intervallo di 1″ con contrazioni isolate e perfettamente uguali. Lo stesso si scorge nelle prime cinque contrazioni del gruppo medio; ma nella parte rimanente del gruppo, i ventricoli non rispondono che ogni due stimoli, che pur si succedono con la medesima frequenza e son della stessa intensità di prima. Vale a dire, mentre prima lo stimolo era sufficiente e valido ogni secondo, da ultimo non lo era che ogni due secondi, e lo stimolo che colpisce il cuore nell'intervallo rimane

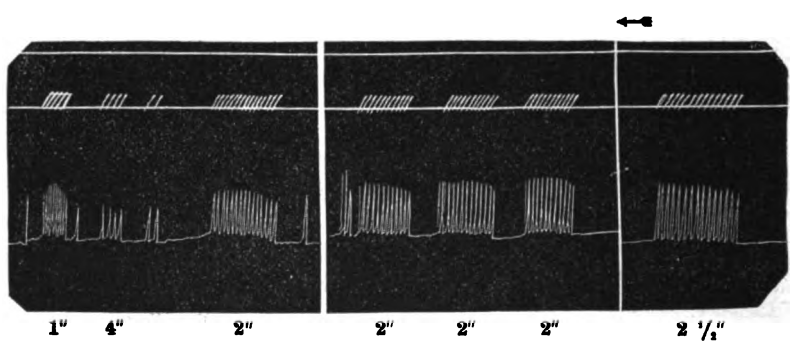


Fig. 97. — Embr. B² (10. IV, 8 pm. - 23. IV, 4½ pm). Cuore sospeso *in situ*, immobile. Fenomeno della *scala*. I numeri indicano l'intervallo fra gli stimoli in secondi. Stimoli = (distanza dei rocchetti: 16 cm). Temp.ª: 38°, C.

senza effetto. Nel gruppo di sinistra, si ha come la riprova del fatto; perchè il cuore eccitato dapprima ogni due secondi risponde con contrazioni regolari ad ogni stimolo; eccitato poi con intervalli di 1″, continua pur sempre a rispondere ogni due stimoli.

Il fenomeno della *scala* si può ottenere in forma tipica nel cuore embrionale (Ved. fig. 96 e 97).

Digitized by Google

Come si poteva, però, prevedere *a priori*, data la diversa natura dell'animale, è necessario che nei cuori embrionali gli stimoli abbiano una frequenza di molto superiore a quella che è sufficiente per il cuore di rana, una frequenza cioè non minore di 1″-2″. Stimoli che si succedono con una frequenza di 3″-4″ quasi sempre provocano contrazioni non formanti scala.

10. TEMPO LATENTE DEL MUSCOLO VENTRICOLARE. VELOCITÀ DI TRASMISSIONE DELL'ONDA D'ECCITAZIONE NEL CUORE EMBRIONALE.

Per la determinazione del tempo latente dei ventricoli mi son servito dei pochi cuori, in cui, per una fortunata eliminazione di tutto il segmento automatico, in seguito alla pinzettatura o legatura intorno alla base ventricolare, la punta rimase definitivamente immobile.

Riporterò qui brevemente alcuni dei resultati ottenuti:

I. Embr. O^2 (12. IV, 9 ½ am. - 26. IV, 4 pm.).

Elettrodi a AgCl sulla base dei ventricoli. Temperatura costante = 38° C. Stimolo d'apertura di corrente indotta = 13 (distanza dei rocchetti in cm.). Tempo latente in *dodicesimi* di secondo =

1,8 — 1,8 — 2,2 — 1,8 — 2,1 — 2,0 — 2,2.

Media = 1,98 = **0″, 165.**

II. Embr. Y (24. III, 5 pm. - 7. IV, 3 pm.).

Elettrodi a pennello sulla base dei ventricoli. Stimolo d'apertura = (distanza dei rocchetti in cm.). Temperatura: 38°,5 C.

Tempo latente in *decimi* di secondo =

1,2 — 1,2 — 1,2 — 1,3 — 1,2.

Media = 1,2 = **0″, 12.**

III. Embr. Q^2 (13. IV, 9 ½ am. - 28. IV, 2 pm.).

Elettrodi a AgCl sulla base dei ventricoli. Stimolo d'apertura = 15 (distanza dei rocchetti in cm.). Temperatura: 39°, 5 C. Tempo latente in *dodicesimi* di secondo:

2,1 — 1,9 — 1,9 — 2,0 — 1,8 — 1,9

2,2 — 2,0 — 1,9.

Media = 1,96 = **0″, 163.**

IV. Embr. V (25. III, 10 am. - 7. IV, 10 ½ am.).

Elettrodi a Ag.Cl sulla base dei ventricoli. Stimolo d'apertura = 15 (distanza dei rocchetti in cm.). Temperatura: 38,°5 C. Tempo latente in *ventesimi* di secondo:

2,3 — 2,4 — 2,2 — 2,4 — 2,4.

Media = 2,34 = **0″, 117.**

Digitized by Google

In questi embrioni abbiamo avuto, dunque, come medie di varie determinazioni, i valori:

0″, 117 — 0″, 12 — 0″, 163 — 0″, 165.

Noi non siamo in grado di stabilire quali siano le cause di quelle variazioni nella durata del tempo latente, onde preferiamo di dare una media di queste medie, come media generale =

0″, 141.

Come si vede, questo valore medio del tempo latente è proprio della metà minore di quello ammesso per il muscolo cardiaco della rana.

—

Per studiare la velocità di trasmissione dell'onda d'eccitazione nel cuore embrionale, ho seguito il metodo accennato a proposito del tessuto di cellule muscolari, e che è identico a quello adoperato da Engelmann.

Per un ponticino di muscolo atriale della lunghezza di **mm. 4**, si ha un ritardo nell'insorgere della sistole ventricolare, quando lo stimolo cadeva nel punto più distante dal solco atrio-ventricolare, di 0″, 03 — 0″, 035. Questi numeri che rappresentano la media di molte determinazioni, corrispondono a una velocità di trasmissione dell'onda di eccitazione nel muscolo atriale di circa

115 — 120 mm. per **1″**.

—

Per vedere quale considerevole ritardo esercitano nella trasmissione di quest'onda gli elementi delle *Blockfasern*, basta eccitare uno stesso cuore in due punti ben determinati dell'atrio e del ventricolo, conoscere la distanza fra questi due punti e il ritardo della sistole ventricolare provocata dall'eccitazione portata sull'atrio sull'altra sistole provocata direttamente.

Ho trovato che per una distanza fra i due punti eccitati di circa *6 mm.*, il ritardo è di 0″, 3 — 0″, 32, vale a dire circa 10 volte maggiore di quello trovato nelle determinazioni del tempo latente, e circa 6 volte solamente maggiore se si tien conto della lunghezza maggiore del ponte muscolare interposto fra i due punti eccitati, in quest'ultimo caso. Questo ritardo che rappresenta la media di parecchie determinazioni corrisponde ad una velocità di trasmissione dell'onda d'eccitazione di circa

mm. **17 — 19** per **1″**.

L'enorme differenza non può aver la sua causa che nel ritardo che subisce l'onda, mentre attraversa i fascicoli anostomotici atrio-ventricolari.

Digitized by Google

Il metodo adoperato dal Fano per determinare la velocità di trasmissione dell'onda contrattile attraverso il tubo cardiale del 2°-3° giorno di sviluppo, in sostanza, non differisce da questo ultimamente accennato; e anche i valori trovati sono abbastanza simili. Essi differiscono però enormemente da quelli trovati dall'Engelmann per il muscolo atriale della rana e da me per il muscolo atriale embrionale. Ciò fa pensare che già nei primissimi giorni di sviluppo del cuore embrionale, come già alla semplice ispezione si scorge un arresto fra la contrazione atriale e la ventricolare, anche le così dette *Blockfasern*, o meglio le cellule muscolari che loro daranno origine, sono già differenziate. Tale differenzazione è la cagione della velocità assai piccola trovata dal Fano, velocità molto simile, ripeto, a quella trovata da me nel tratto di cuore comprendente il solco atrio-ventricolare, la quale, per ciò, non rappresenta affatto la velocità di trasmissione dell'onda contrattile nella parete miocellulare del tubo cardiale primitivo, come fu creduto finora, partendo dal concetto, non più sostenibile, (vedi p. 20) che l'onda peristaltica della contrazione del medesimo fosse assolutamente uniforme.

Digitized by Google

CONSIDERAZIONI GENERALI.

La natura delle ricerche contenute in questa memoria non permette di riassumerne i risultati sotto forma di poche proposizioni.

Si tratta d'una quantità di fatti, che, sia per l'argomento trattato, sia per gli organi che hanno formato oggetto delle mie indagini, sia anche, in parte, per i risultati ottenuti, debbono essere considerati come affatto nuovi. Essi sono, d'altra parte, nel corso di questo lavoro, così succintamente descritti, che, a volerli ora riassumere, si correrebbe il rischio di cadere in oziose ripetizioni.

Per queste ragioni, e per non aumentare ancora la mole di questa memoria, preferisco di esporre qui brevemente alcune considerazioni generali, che dai fatti conosciuti e da quelli osservati da me scaturiscono naturalmente.

—

Abbiamo veduto che il tessuto di cellule muscolari dell'esofago di animali adulti e di embrioni di pollo presenta dei movimenti ritmici automatici, inscritti sopra una linea ondulata, la quale, a sua volta, sarebbe, secondo noi, l'espressione di più lente contrazioni ritmiche, aventi luogo per opera della parte sarcoplasmatica delle cellule muscolari.

Abbiamo inoltre notato delle differenze nei caratteri della funzione ritmica delle miocellule longitudinali e circolari, e ci è sorto il dubbio che tale differenza abbia il suo fondamento in una differente struttura delle une e delle altre, specialmente per ciò che riguarda i rapporti quantitativi fra sostanza contrattile e sarcoplasma.

Le ricerche tossicologiche, ancora incomplete, lo studio dello sviluppo embrionale della funzione motoria in questo tessuto, ed altri fatti, ci hanno fatto pensare che, probabilmente, anche nel tessuto muscolare esofageo, i movimenti ritmici automatici siano d'origine esclusivamente muscolare, siano cioè indipendenti dalla funzione degli elementi nervosi locali, per quanto si riferisce al loro determinismo fondamentale, senza volere, con ciò, escludere che gli apparati nervosi esercitino sulla funzione ritmica, di natura essenzialmente miogena, un'influenza che sinora ci rimane sconosciuta. Noi ci troviamo, dunque, a proposito del tessuto di cellule

Digitized by Google

muscolari (dell'esofago), dinanzi a una questione analoga a quella che già molto prima era stata sollevata a proposito del cuore, vale a dire, dinanzi alla questione dei rapporti tra funzione muscolare e funzione nervosa intrinseca.[1]

Ma, contemporaneamente, abbiamo veduto come molte ragioni c'inducano ad ammettere, tanto nell'uno come nell'altro caso, che questi rapporti non riguardano la causa prima del ritmo. Queste ragioni ce l'ha fornite sopra tutto lo studio del cuore embrionale, dall'11° giorno d'incubazione in poi, vale a dire durante la seconda metà del suo sviluppo, quando esso ha già raggiunto la forma anatomica propria degli stati ulteriori.

Durante questa parte dello sviluppo del cuore embrionale, non sono riuscito, coi mezzi da me messi in opera, a mettere in evidenza alcuna attività funzionale dei gangli intrinseci del cuore; e, nemmeno negli ultimi giorni dello sviluppo, l'eccitazione del vago arresta il cuore: il qual fatto, del resto, non avrebbe valore dimostrativo dell'assenza della funzione nervosa, se si accettasse integralmente l'ipotesi di alcuni, che il vago eserciti la sua influenza inibitrice sulle stesse cellule muscolari del cuore.

Altre ricerche confermano la dottrina più recente che la causa della ritmicità della funzione cardiaca sia riposta nelle cellule miocardiche del segmento seno-atriale. In quanto all'estensione della regione automatica, i nostri esperimenti hanno confermato le vedute di Gaskell, provando che essa non va oltre la regione in cui si trovano le ultime cellule muscolari a tipo embrionale, vale a dire oltre il solco atrio-ventricolare.

Risultati differenti non possono infirmare i miei; perchè quelli ottenuti sul tubo cardiale del 2°-3° giorno di sviluppo possono essere spiegati, ammettendo col Fano una maggiore estensione dell'automaticità verso la regione ventricolare ancora quasi indifferenziata, e gli altri non tengono conto che zaffi miocellulari a tipo embrionale, ai quali spetta la proprietà di rispondere con numerose contrazioni ritmiche a uno stimolo anche debole, possono essere rimasti nel moncone ventricolare, che così simula proprietà automatiche che, di fatto, non ha.

Resta però sempre stabilito, anche dai nostri esperimenti di separazione degli atri, che l'automatismo del segmento venoso digrada dal seno in giù.

Analogie profonde e differenze accessorie solamente quantitative esistono dunque tra le cellule miocardiche del segmento venoso e

---

[1] In una mia prossima pubblicazione « sulla fisiologia del tessuto muscolare *liscio* », tutte queste questioni saranno più ampiamente trattate.

Digitized by Google

le cellule muscolari (« liscie »); e ciò non può maravigliare, poichè la cellula miocardica non rappresenta, in sostanza, che un ulteriore stadio di sviluppo della cellula muscolare, e geneticamente non differiscono tra loro.

Noi riscontriamo l'automaticità e la ritmicità tanto nel tessuto di cellule muscolari (dell'esofago) quanto nel tessuto cardiaco, e specialmente nella parte meno evoluta di esso; e, d'altra parte, abbiamo oramai la prova irrefutabile che tali proprietà sono primitive, indipendenti dalla funzione nervosa, che precedono di molto nello sviluppo embrionale, come nello sviluppo filogenetico. Abbiamo dunque il diritto di affermare che l'automaticità e la ritmicità sono due proprietà fondamentali della cellula muscolare.

Ma sappiamo che la cellula muscolare si compone di una parte più differenziata: le fibrille di sostanza birefrangente e di un'altra parte meno differenziata: il sarcoplasma; e vediamo che, come si viene maggiormente sviluppando la sostanza anisotropa diminuisce l'automaticità negli elementi muscolari, finchè nelle fibre muscolari non rimane che un'ultima traccia di queste proprietà primitive, nelle contrazioni ritmiche che si posson provocare in un muscolo della vita animale mediante stimoli adeguati (Schiff, Biedermann, etc). Si può dunque supporre che propriamente nel sarcoplasma sia riposta la causa determinante i fenomeni che noi chiamiamo automatici; nel sarcoplasma, che, a sua volta, in molti casi, dimostra di aver conservato ancora la proprietà contrattile, esprimentesi in lente contrazioni periodiche, paragonabili a movimenti amiboidi.

Onde, se si pensa che il sarcoplasma non è che un protoplasma poco differenziato, e che al protoplasma le due proprietà sopra accennate primitivamente spettano; e che le prime contrazioni rapide di un elemento cellulare appariscono con l'apparire delle fibrille contrattili, che a loro volta non sono che differenzazione del sarcoplasma; non potrà, mi sembra, essere rigettata l'ipotesi che ai processi metabolici svolgentisi nell'interno di questo plasma vivente, i quali noi amiamo considerare come la causa prima dell'automaticità, come a veri stimoli interni, la parte specificamente contrattile della miocellula risponda con movimenti ritmici, alla stessa guisa come risponderebbe a uno stimolo esterno continuo o rapidamente interrotto.

Questi movimenti ritmici noi chiamiamo automatici unicamente perchè i nostri sensi non sono in grado di essere colpiti da quella forma di movimento, che costituisce lo stimolo naturale. Ora, al punto in cui sono le nostre conoscenze, ci è permesso di considerare quest'ultimo come continuo o interrotto, giacchè sappiamo che la sostanza contrattile fibrillare, è dotata *ab origine* della proprietà di rispondere ritmicamente a stimoli esterni continui o in-

Digitized by Google

terrotti rapidamente. In confronto di questi ultimi, però, gli stimoli interni debbono esser debolissimi, e dobbiamo considerare la sostanza contrattile fibrillare, specialmente degli elementi situati nelle regioni più automatiche, come molto eccitabile per essi.

Ma per ciò che riguarda particolarmente il cuore, non bisogna confondere gli stimoli interni, che generano la contrazione del segmento *automatico*, con questa contrazione medesima, che a sua volta a noi apparisce quasi come uno stimolo per le rimanenti parti del cuore, cui si trasmette da cellula a cellula. I primi possono essere, ripeto, noi non sappiamo se continui o rapidissimamente interrotti; ma il secondo, che determina il ritmo e il tempo della funzione cardiaca, è interrotto, periodico ed « isoritmico alle pulsazioni cardiache » (Engelmann). Da ciò risulta che la proprietà delle cellule miocardiche automatiche di contrarsi ritmicamente, non è che la forma particolare con cui la loro sostanza contrattile fibrillare risponde agli stimoli interni.

Tutto ciò, ripeto ancora una volta, ci conduce ad escludere la funzione nervosa come elemento necessario alla produzione del ritmo miocellulare.

Pure, sarebbe follia supporre che la funzione dei gangli nervosi periferici, che vediamo numerosi specialmente negli organi a cellule muscolari, e particolarmente nel cuore situati di preferenza nelle regioni sue più automatiche, sia inutile o indifferente alla complessa funzione motoria di codesti organi. In sostanza, e ciò pare non abbiano preso abbastanza in considerazione i più fervidi oppositori della dottrina miogena del ritmo miocellulare, non si sottrae al sistema nervoso che la parte più elementare della funzione dell'organo, sia esso il cuore o l'esofago o un altro qualsiasi. Tutto ciò che riguarda le funzioni antagonistiche dei vari strati muscolari, i rapporti dell'organo medesimo con gli agenti esteriori, i suoi rapporti con gli organi vicini, cui è connesso per la formazione dei grandi sistemi organici, col sistema nervoso centrale, e particolarmente col cervello, etc., non è un campo abbastanza vasto, dove i gangli e gli apparati nervosi suddetti possano esercitare le loro azioni?

Pur troppo tutte le ricerche fatte finora hanno messo in evidenza ciò che in alcuni organi a cellule muscolari si può compiere all'infuori dell'immediata influenza dei gangli annidati fra le loro pareti, e i risultati, se da una parte aggiungono qualche cosa alle nostre conoscenze sulla fisiologia generale della cellula muscolare, dall'altra devono essere considerati come negativi per quanto riguarda la fisiologia dei gangli nervosi periferici.

È ora a questa che bisognerebbe fossero dirette le indagini dei fisiologi.

Digitized by Google

Digitized by Google

APPENDICE

Ho avuto occasione di studiare il cuore di un solo embrione di oca giovanissimo. I tracciati corrispondenti si vedono nella Tav. IV, Fig. 2^a e 2^b. Vi sono forme svariate di tracciati, presi a piccola e grande velocità. Nel cardiogramma, si scorge sempre l'altipiano sistolico.

Si osserva la formazione di gruppi periodici, spec. nella Fig. 2^b, e contrazioni molto spaziate, che corrispondono al periodo di esaurimento del cuoricino.

Per la grandezza dell'organo, anche in periodi di sviluppo corrispondenti a circa l'8°-9° giorno del pulcino, gli embrioni di oca sarebbero da preferirsi in esperienze come le nostre, se non fosse così difficile averne a disposizione un gran numero.

Digitized by Google

Digitized by Google

BIBLIOGRAFIA

1. W. Biedermann, Elektrophysiologie. Jena, 1895.
2. A. Kölliker, Entwickelungsgeschichte des Menschen etc. 2. Auflage. Leipzig, 1879.
3. Minot, Lehrbuch der Entwickelungsgeschichte etc., Traduz. di Kästner; Leipzig, 1894.
4. W. Preyer, Specielle Physiologie des Embryo. 1. Auflage, Leipzig, 1885.
5. O. Hertwig, Lehrbuch der Entwickelungsgeschichte, etc., 4. Auflage. Jena, 1893.
6. E. Ballowitz, Fibrilläre Structur und Contractilität. Pflüger's Arch., Bd. 46, p. 433–465, 1889.

6.[a] Kühne, Untersuchungen über das Protoplasma und die Contractilität. Leipzig, 1864.

6.[b] Id., Proc. Roy. Soc. XLIV, p. 444, 1888.

7. E. Müller, Studien über den Ursprung der Gefässmusculatur. Arch. f. Anat. und Phys., Anat. Abth., 1888, p. 124–145.
8. R. Marchesini e F. Ferrari, Untersuchungen über die glatte und die gestreifte Muskelfaser. Anat. Anzeiger, Bd. XI, N.° 5, 1895, p. 138–152.
9. Schwalbe, Beitr. zur Kenntniss der glatten Muskelfasern. Arch. f. mikr. Anat., Bd. IV, 1868.
10. Ph. Knoll, Ueber protoplasmaarme und protoplasmareiche Musculatur. Denkschr. d. Wien. Akad. Math.-nat. Klasse, Bd. 58, 1891, p. 68.
11. Ph. Knoll, Ueber helle und trübe, weisse und rothe quergestreifte Musculatur. I Mitth. Sitz.-ber. der Wien. Akad., Bd. 98, Abthl. III, 1889, p. 456-464.
12. A. Kölliker, Mitth. d. naturf. Gesell. in Zürick, 1847.
13. A. Kölliker, Beitr. zur Kenntniss der glatten Muskeln. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. I, 1849, p. 48.

Digitized by Google

14. A. Kölliker, Ueber die Cohnheim' schen Felder der Muskelquerschnitte. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. XVI, 1866, p. 375.
15. Busachi, Ueber Neubildung von glatten Muskelfasern, etc. Beitr. zur path. Anat. und allg. Path. Bd. IV, H. 2., 1888.
16. Id., Sulla neoproduzione del tessuto muscolare liscio. Atti R. Accad. d. Scienze di Torino, Vol. XXIII, 1887-88, p. 401-405.
17. G. Retzius, Ueber Nervenendigungen an den Parapodienborsten und über die Muskelzellen der Gefässwände etc. Verhandl. d. biol. Vereins in Stockholm, Bd. 3, 1891, p. 85-89.
18. Rouget, Sur le developpement embr. des tissus musculaires chez les vertébrés. Compt. rend. 1862, Tom. 55, p. 36-38.
19. Flemming, Ueber Formen und Bedeutung der organ. Muskelzellen. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bb. XXX, 1878, p. 466-473.
20. Id., Arch. f. mikr. Anatomie, Bd. 13, p. 714.
21. Id., Ibid., Bd. 12, p. 509.
22. Roule, Sur le développement des fibres musculaires. Compt. rend., Tom. 113, 1891, p. 245.
23. Selenka, Zur Entwickl. v. Holothuria tubulosa, etc. Sitz. - ber. d. phys. - med. Societät zu Erlangen, 13 dec., 1875.
24. Bohemann, Intercellularbrücken und Safträume der glatten Musculatur. An. Anz., Bd. X, 1895. p. 305-315.
    C. de Bruine, Berichtigung zu Bohemann' s vorläuf. Mitth., etc., Ibid., p. 561-565. Ved. anche Archives de Biologie, Vol. XII, 1892.
    N. Kultschitzky, Ueber die Art der Verbindung glatt. Muskelfas. miteinander. Biol. Centralbl., Bd. VIII, 1887-88, p. 572.
    Barfurth, Ueber Zellbrücken glatter Muskelfas. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 38, 1891, p. 28-51.
25. G. Werner, Zur Histologie d. glatt. Musculatur. Juriew. Inaug. Diss., 1867.
26. A. Rollett, Anat. u. Phys. Bemerk. über die Muskeln der Flederm. Sitz. - ber. d. kais. Akad. d. Wiss. zu Wien. 1889, Bd. XCVIII, Abth. III, p. 169.
    Id., Arch. f. mikr. Anat., 1888, Bd. XXXII.
27. Aschoff, Beitr. zur Entwick. d. Arter. beim menschl. Embryo. Morph. Arbeiten von Schwalbe, Bd. II, H. 1, 1893.
28. Dogiel, Beitr. zur wergl. Anat. und Phys. des Herzens, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 43, H. 2.
29. G. Assaky, Contribution à l'histoire du developpement du coeur. Comt. rend., 1883, Tom. 97, p. 183.
30. G. Chiarugi, Delle condizioni anatomiche del cuore al principio della sua funzione e contributo alla istogenesi delle cellule mu-

Digitized by Google

scolari cardiache. Atti d. R. Accad. dei Fisiocritici di Siena (Classe fisica) Serie III, vol. IV, 1887.

31. E. Przewoski, Du mode de réunion des cellules myocardiques de l'homme adulte. Arch. d. sc. biol. di St. Petersbourg, Tom. II, N.° 2, p. 287. 1893.
32. F. Maurer, Glatte Muskelzellen in der Cutis der Anuren und ihre Beziehung zur Epidermis. Morph. Jahrb., Bd. XXI, 1894, p. 152.
33. P. Schulz, Die glatte Musculatur der Wirbelthiere. Arch. f. An. und. Phys., Phys. Abth., 1895. p. 517.
34. W. His. Untersuch. über die erste Anlage des Wirbelthierleibes. Leipzig. 1868.
35. Waldeyer, Archiblast und Parablast, Arch. f. mikr. Anat., Bd. XXII.
36. v. Frey, Handbuch d. Histologie etc. 1874, p. 289.
37. W. His (jun.), Die Thätigkeit des embr. Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung b. Erwachs. Arbeit. aus d. med. Klin. zu Leipzig., 1893.
38. His e Romberg, Beiträge zur Herzinnervation. Arbeit. aus d. med. Klin. zu Leipzig, 1893.
39. W. His (jun.), Die Entwickel. d. Herznervensystems bei Wirbelthieren. Abhandl. d. math. - phys. Classe der königl. sächs. Ges. d. Wiss., Bd. XVIII, N. 1, 1891.
40. E. Klein, Oesophagus; in Stricker's Handbuch etc. Bd. I, p. 383, 1871.
41. Gaskell, in Brit. med. Journ., 1882, vol. II, p. 572.
    Id., in Journ. of. Physiol., vol. IV, p. 69, 1883.
42. Paladino, Contribuzione all'anatomia, istologia e fisiologia del cuore. Napoli, 1876.
43. A. F. Stanley Kent, Researches on the structure and function of the mammalian heart. Journ. of. Phys., vol. XIV, 1892, p. 233.
44. Weismann, Ueber die Musculatur des Herzens beim Menschen und in der Thierreihe. Arch. f. An. u. Phys., 1861, p. 42.
45. L. Ranvier, Leçons d'anatomie générale. Année 1877-78. Paris, 1880.
46. A. Mosso, Movimenti dell'esofago. Torino, 1873.
47. Legros et Onimus, Rech. exp. sur les mouvements de l'intestin, Journ. de l'Anat. et de la Phys., 1869, p. 37 e 163.
48. Id., De la contraction des muscles de la vie vegetative. Ibid.
49. E. Sertoli, Contribution à la physiol. générale des muscles lisses. Arch. ital. de Biol., 1883., Tom. III, p. 78.
50. De Varigny, Rech. expérim. sur la contraction musculaire chez les Invertébrés. 1886.

Digitized by Google

51. Id., Rech. exp. sur la contraction rythmique d'un organe à fibres lisses. (Jabot de l'Eledone Moschata). Journ. de l'Anat. et de la Phys., An. XXIX, 1893, p. 40.
52. W. Biedermann. (nach Versuchen mit M. Simchowitz), Zur Physiol. d. glatten Muskeln. Pflüger's A. Bd. 45, 1889, p. 369-388.
53. Biedermann, Zur Phys. d. glatten Muskeln, Ibid., Bd. 46, p. 404.
54. Samkowy e Grünhagen, Ueber den Einfluss werschied. Temp. etc. Pflüger's Arch., Bd. IX, p. 399. 1874.
54.ª Samkowy, Ueber den Einfluss etc. Inaug. - Diss. Berlin. 1875.
55. P. Schultz, Ueber die sogen. glatte Musculatur d. Wirbelthiere. Verhandl. d. phys. Gellsch. in Berlin. 1895.
56. A. Capparelli, Sur la physiol. du tissu muscul. lisse. Arch. ital. de Biologie, Vol. II, 1882, p. 291.
57. E. Pflüger, Die Lebenszähigkeit des menschl. Foetus. Pflüger's Arch., Bd. XIV, p. 628.
58. Bernstein, Lehrbuch der Physiologie, etc., Stuttgart, 1894.
59. Fano, Sullo sviluppo della funzione cardiaca nell'embrione. Lo Sperimentale, 1885.
60. Fano, (in collab. con Badano), Sulla fisiologia del cuore embrionale del pollo nei primi stadi dello sviluppo. Arch. p. le scienze mediche, Vol. XIV, N.° 6, 1889.
61. E. Schillbach, Virchow's Arch., Bd. 109.
62. Hillel Jofé, Rech. physiol. sur l'action polaire des courants electriques. Th. - in., Genève, 1889.
63. M. Fürst, Zur Physiol. d. glatten Muskeln. Pflüger's Arch., Bd. 46, p. 371.
64. L. Gerlach, Ueber die Lebenszähigkeit des embr. Herzens von Warmblütern. Sitz. - ber. d. phys. - med. Societ. zu Erlangen, 18 Heft, 1 oct. 1885 bis 1 oct. 1886., p. 84-91.
65. L. Luciani, Sulla fisiologia degli organi centrali del cuore. Bologna, 1873.
66. A. v. Bezold, Zur Physiol. d. Herzbewegungen. Virchow's Arch., 1858, Bd. XIV, p. 282.
67. P. Albertoni, Action de la cocaïne sur la contractilité du protoplasma. Arch. ital. de Biologie. Tom. XV, 1891, p. 1.
68. Steiner, Zur Innervation des Froschherzens. Arch. f. An. und. Phys., 1874, p. 474.
69. H. Ranke, Studien zur Wirkung des Chloroforms etc. Centr. f. d. med. Wiss., 1867, N.° 14, 30 marzo.
70. E. H. Weber, Ueber Eduard Weber's Entdeckungen in der Lehre von der Muskelcontraction. Müller's Arch., 1846, p. 483-527.
71. Kronecker, Die Unfähigkeit der Froschherzspitze, elektrische etc. Du Bois' Arch., 1879, p. 379.

Digitized by Google

72. Id., Ibidem. 1880, p. 285.
73. Basch. Ueber die Erhöhung der Erregbarkeit des Herzens, etc. Ibid., 1880, p. 283.
Id., Sitzungsberichte d. Wien. Akad. d. Wiss., Bd. 79, Abth. III, 1879.
74. Engelmann, Der Bulbus aortae des Froschherzens. Pflüger's Arch., Bd. 29, 1882, p. 453.
75. Marey, Des excitations artificielles du coeur. Trav. du Labor. de Marey, II Année, 1875, p. 63.
76. Dastre, Rech. sur les lois de l'activité du coeur. Paris, 1882.
77. Fano, Di alcuni fondamenti fisiologici del pensiero. Rivista di filosofia scientifica (Ser. 2ª), Anno IX, Vol. IX, aprile 1890.
78. E. Gley, Recherch. sur la loi de l'inexcitab. périod. du coeur chez les mammifères. Arch. de phys. norm. et path. (5ª). Tom. I, 1889, p. 499.
79. Id., Ibid., 1890, p. 436.
80. O. Langendorff, Ueber elektrische Reizung des Herzens. Du Bois' Arch., 1885, p. 284.
81. Id., Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. Pflüger's Arch., Bd. 61. p. 333, 1895.
82. J. v. Uexküll, Zur Muskel - und Nervenphysiologie von Sipunculus nudus. Zeitschr. f. Biol., Bd. XXXIII, p. 1., 1896.
83. Duval et Laborde, Rech. sur quelq. points de physiol. chez l'embr. et en particulier sur le fonctionnement du coeur au moment de sa formation. Trav. d. Laboratoire de Phys. de la Faculté de Medec. de Paris, 1885.
84. Gaskell, On the rhythm of the heart of the frog, and the nature of the action of the vagus nerve. Phil. Trans. of th. Roy. Soc., Vol. 173, p. 993, 1881.
85. Id., On the innervation of the heart with especial reference to the heart of the tortoise. Journ. of Phys., vol. IV, p. 43, 1883.
86. Id., On the action of Muscarin upon the heart, etc., Ibid., vol. VIII, p. 404, N.° 6.
87. Id., Résumè des recherches sur le rythme et la physiol. des nerfs du coeur, etc. Arch. de physiol. norm. et path., (4ᵉ sér.) Tom. I, 1888, p. 56.
88. Biedermann, Ueber rhythmische, durch chem. Reizung bedingte Contractionen quergestr. Muskeln. Sitz. - ber. d. Wien. Akad. d. Wiss., Bd. 82, III Abth., 1880.
88.ª Fano, Ueber die Tonusschwankungen der Atrien des Herzens von Emys europaea. Festgabe für C. Ludwig, Leipzig, 1887.
88.ᵇ Fano, Azione di alcuni veleni sulle oscillazioni del tono auricolare nel cuore dell'Emys europaea. Mantova, 1887.

Digitized by Google

89. Th. W. Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendirten Herzen. I. Abhandl. Pflüger's Arch., Bd. 52, 1892.
90. II. » Ibid., Bd. 56, p. 160, 1894.
91. III. » Ibid., Bd. 59, p. 309, 1895.
92. Id., Ueber reciproke und irreciproke Reizleitung, mit besonderer Beziehung auf. das Herz. Ibid., Bd. 61, p. 275, 1895.
93. Id., Ueber der Einfluss der Systole auf die motorische Leitung in der Herzkammer, etc. Ibid., Bd. 62, p. 543, 1896.
94. K. Kaiser, Untersuchungen über die Ursache der Rhythmicität der Herzbewegungen.
I. Abhandl., Zeitsch. f. Biol., Bd. 29, 203, 1892.
II. » Ibid., Bd. 30, 279, 1894.
III. » Ibid., Bd. 32, 1, 1895.
VI. » Ibid., Bd. 32, 446, 1895.
95. B. Morgen, Ueber Reizbarkeit und Starre der glatten Muskeln. Untersuch. aus dem physiol. Institut der Univ. Halle, II Heft. 1890.
96. V. Aducco, Modification de l'excitabilité des centres nerveux dans les premiers jours de la vie. Arch. ital. de Biol., Tom. XVIII, 1893, p. 1.
97. P. Albertoni, Sulla patogenesi dell'epilessia. Annali univ. di Medic., Milano, 1879.
98. Id., Contributo alla fisiologia del feto e del neonato. Lo Sperimentale, 1880.
99. Id., Azione di alcune sostanze medicamentose sulla eccitabilità del cervello etc. Lo Sperimentale, 1881.
100. Tarchanoff, Etud. sur les centr. psychomot. des anim. nouveaunés etc. Rev. mens., 1878, N.° 10 e 11 (Citato da Albertoni).
101. Soltmann, Ueber das Hemmungsnervensystem der Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. XI, 1877.
102. v. Anrep, Ueber die Entwickelung der hemmenden Functionen bei Neugeborenen. Pflüger's Arch., Bd. XXI, 1879, p. 78.
103. J. W. Pickering, Observations on the Physiology of the Embryonic Heart. Journal of Phys., Vol. XIV, 1893, p. 383.
104. Idem., Further Experiments on the Embryonic Heart. Ibid., Vol. XVIII, 1895, p. 470.
105. Idem., Experiments on the Hearts of Mammalian and Chick - embryos, with special Reference to the Action of Eletric Currents. Ibid., Vol. XX, 1896, p. 165.

Digitized by Google

ILLUSTRAZIONE DELLE TAVOLE

Tavola I.ª

Fig. 1. Embr. T^3 (22. IV, 9½ am. - 11. V, 3½ pm). Influenza delle variazioni di temperatura sul decorso generale del tracciato scritto da un preparato esofageo (strato longitudinale). Ampie oscillazioni del tono. I numeri, situati sotto al tracciato, indicano i gradi di temperatura della camera umida nei momenti successivi. - Velocità minima del cilindro: 1 giro in 1 ora.

Fig. 2. Emb. P^3 (22. IV, 9½ am. - 11. V, 10¼ am.). Decorso normale della funzione ritmica d'un preparato esofageo (strato longitudinale), verso la sua fine. Notevoli *oscillazioni del tono.* Temp.ª: 35° C. Tempo: 2″.

Fig. 3. Embr. O^3 (22. IV, 9½ am. - 11. V, 8 am.). Preparato esofageo (strato longitudinale). Decorso normale della funzione ritmica. *Oscillazioni del tono.* Temp.ª: 35° C. Tempo: 2″.

Fig. 4. Embr. E^3 (16. IV, 9½ am. - 6. V, 8 am.). Preparato esofageo (strato longitudinale). Decorso della funzione sotto l'influenza dell'aumento graduale della temperatura. I numeri scritti sotto il tracciato indicano i gradi di temp. della camera umida. Le due freccie segnano il principio e la fine del tracciato. Tempo: 2″.

Tavola II.ª

(Tutte le figure di questa tavola sono fotograficamente ridotte della metà).

Fig. 1, 2, 4. Curve di contrazione del preparato esofageo (strato longitudinale) d'un pulcino di 10 giorni. Delle due linee scritte sotto la curva, la superiore segna l'ascissa e indica il momento dello stimolo, l'inferiore indica il tempo in 0″,5. Così anche nelle rimanenti figure della tavola. Stimolo = 0 (distanza dei rocchetti in cm.), Temp.ª: 35° C.

Digitized by Google

Fig. 3. Medesimo preparato. Curva tetanica, prodotta dallo stesso stimolo, rapidissimamente interrotto, di corrente indotta. Temp.ª: 35° C.

Fig. 5. Preparato esofageo (strato longitudinale) di *fringuello* adulto. Curva di contrazione. Temp.ª: 34° C.

Fig. 6. Medesimo preparato. Curva tetanica. Temp,ª: 34°5 C.

Fig. 7. Preparato esofageo (strato circolare) di *fringuello* adulto. Curva di contrazione. Temp.ª: 34°, 5 C.

Fig. 8. Medesimo preparato. Curva di contrazione; e, dopo: Curva tetanica. Temp.ª: 34°5 C.

Fig. 9. Embr. L^3 (20. IV, 9 ½ am. – 7. V, 8 ½ am.). Preparato esofageo (strato longitudinale). Curva di contrazione ottenuta circa 1 ora dopo la preparazione della striscia esofagea. Temp.ª: 36° C.

Fig. 10. Emb. id. Curva di contrazione ottenuta ancora più tardi. Temp.ª: 36° C.

Fig. 11. Embr. id. Curva di contrazione ottenuta pochi minuti dopo l'introduzione del preparato nella camera umida. Temp.ª: 36° C.

Fig. 12, 13, 14. Embr. I^4 (25. IV, 9 ½ am. – 14. V, 9 ½ am.). Preparato esofageo (strato longitudinale). Curve di contrazione. Temp.ª: 35° C.

Fig. 15, 16. Embr. L^4 (25. IV, 9 ½ am. – 14. V, 11 am.). Preparato esofageo (strato circolare). Curve di contrazione. Temp.ª: 35° C.

Fig. 17. Embr. id. Preparato esofageo (strato circolare). Curva di contrazione tetanica. Nella seconda metà del tracciato si vedono due curve di contrazioni semplici e più basse, provocate dopo il tetano. Temp.ª: 35°5 C.

Tavola III.ª

Fig. 1. Pulcino neonato. Cardiogrammi normali. Temp.ª: 38° C. Tempo: 1/12". Il tracciato va letto da destra a sinistra.

Fig. 2. Embr. K (15. III, 8 am. – 29. III, 8 am.). Due tracciati normali di cuore sospeso *in situ*: il superiore a media, l'inferiore a grande velocità del cilindro. Temp.ª: 37°, 5 C. Tempo: 1/10". I tracciati vanno letti da destra a sinistra.

(Le fig. *1* e *2* sono state fotograficamente ridotte della metà).

Fig. 3. Embr. A^4 (25. IV, 9 ½ am. – 13. V, 9 ½ am.). Cuore isolato dall'embrione e sospeso al fascio dei vasi. Decorso normale della funzione (una parte). Temp.ª: 38°5 C. Tempo: 0", 5. Il tracciato va letto da sinistra a destra e da basso in alto.

Fig. 4. Embr. B^4 (25. IV, 9 ½ am. – 13. V, 11 am.). Cuore isolato dall'Embrione e sospeso al fascio dei vasi. Decorso normale

Digitized by Google

della funzione. (Varie parti di essa). Temp.ª: 38° C. Tempo: 0″, 5. Il tracciato va letto da sinistra a destra.

Fig. 5. Embr. H^4 (29. IV, 10 am. – 13. V, 3 pm.). Cuore isolato e sospeso al fascio dei vasi. Decorso normale della funzione. Temp.ª: 38° C. Il tracciato va letto da sinistra a destra e da basso in alto.

Fig. 6, 7. Embrioni L e K^3. Decorso normale della funzione degli atri. Vari tratti di essa. Temp.ª: 38° C.

Tavola IV.ª

Fig. 1ª e *1ᵇ* Embr. K^1 (15. III, 8 am. – 30. III, 8 ½ am.). Cuore sospeso *in situ*. Durata assai lunga della funzione (circa 3 ore). Decorso normale, nei tracciati inferiori, abnorme nei superiori, che corrispondono al periodo di esaurimento. Temp.ª: 38,5. Velocità minima del' cilindro.

Fig. 2ª 2ᵇ Embrione di Oca. (18. IV, 9 am. – 4. V, 10 am.). L' embrione va considerato come giovanissimo, tenuto conto della durata normale dell' incubazione.

Si vedono varie forme di tracciato, registrate a grande e a piccola velocità del cilindro; nel principio e verso la fine della funzione; forme normali e anormali di esaurimento. Temp.ª: 38° C. Tempo: 1/12″, per i tratti in cui il cilindro ruotava con grande velocità. Notevoli i gruppi periodici nei tracciati più bassi delle due figure.

Fig. 3. Curva di contrazione di un preparato esofageo embrionale (strato longitudinale) registrata a grande velocità del cilindro. Temp.ª: 34° C. Tempo: 1/12″.

Tavola V.ª

Fig. 1. Embr. F^4 (1. V, 3 pm. – 13. V, 2 pm.). I due tracciati inferiori furono registrati da un cuore isolato e pinzettato fra il terzo medio e il terzo inferiore degli atri. Decorso anormale della funzione, di durata brevissima. Formazione di gruppi e frequenza assai piccola delle contrazioni.

Embr. G^4 (29. IV, 10 am. – 13. V, 2 ½ pm.). I tre tracciati superiori furono scritti da un cuore isolato e pinzettato a metà degli atri. Decorso anomalo della funzione. Temp.ª: 38° C.

Fig. 2. Embr. N^4 (1. V, 3 am. – 16. V, 8 am.). Cuore isolato e pinzettato fra il terzo superiore e il terzo medio degli atri. Decorso anomalo della funzione, specialmente in principio. È riportato solo il primo terzo (circa) del tracciato. Temp.ª: 38° C.

Digitized by Google

Fig. 3. Embr. O^4 (1. V, 3 pm. - 16. V, 10 am.). Cuore isolato e pinzettato a mezzo gli atri. Parte terminale della funzione. Gruppi periodici. Temp.ª: 38°,5 C.

Fig. 4. Embr. E^4 (1. V, 3 pm. - 13. V, 1 pm.) (Embrione giovanissimo). Cuore isolato e pinzettato a mezzo gli atri. Decorso anormale della funzione. Temp.ª: 38° C.

Fig. 5ª, 5ᵇ, 5ᶜ. Embr. Q^4 (1. V, 3 pm. - 16. V, 11 am.). Tre parti del tracciato scritto da un cuore isolato e pinzettato a metà degli atri. Decorso anomalo. Temp.ª: 38° C.

Fig. 6. Embr. P^4 (4. V, 3 pm. - 16. V, 9 ½ am.). (Embrione giovanissimo). Cuore isolato e pinzettato a mezzo gli atri. Decorso anomalo. Temp.ª: 38° C.

Firenze, 15 Giugno 1896.

Digitized by Google

R. ISTITUTO DI STUDI SUPERIORI IN FIRENZE

Opere pubblicate

Sezione di FILOSOFIA E FILOLOGIA

VOLUME I. (1-6). — *Lire 10*

1. **Illustrazione di due iscrizioni arabiche** delle quali possiede i gessi l'Istituto di Studi superiori in Firenze, per MICHELE AMARI.
2. **L'Inno dell'Atarvaveda alla Terra** [XII, 1], per FRANCESCO LORENZO PULLÈ.
3. **L'Evoluzione del Rinascimento.** Studio del prof. ADOLFO BARTOLI.
4. **Corso di Letteratura greca** dettato da GREGORIO UGDULENA nel R. Istituto di Perfezionamento in Firenze, l'anno 1867-68.
5. **Il Tumulto dei Ciompi.** Studio storico di CARLO FOSSATI (con l'aiuto di nuovi Documenti), presentato per tesi di laurea nel R. Istituto di Studi superiori in Firenze il 15 giugno 1873.
6. Elenco delle OPERE PUBBLICATE DAI PROFESSORI DELLA SEZIONE DI FILOSOFIA E FILOLOGIA DEL R. ISTITUTO SUPERIORE.

VOLUME II (7-12)

7. **Sull'autenticità della Epistola ovidiana di Saffo a Faone e sul valore di essa per le Questioni saffiche.** Studio critico del professor DOMENICO COMPARETTI. — *Lire* 1, 75.
8. **In Hegesippi oratione de Halonnese,** Codicum florentinorum lectionis discrepantiam descripsit HIERONYMUS VITELLI. — *Lire* 1.
9. **Enciclopedia Sinico-Giapponese** (Fascicolo primo). Notizie estratte dal *Wa-kan san-sai tu-ye* intorno al Buddismo, per CARLO PUINI. — *Lire* 4.
10. **Sei Tavolette Cerate,** scoperte in un' antica Torre di casa Maiorfi in via Porta Rossa in Firenze, per LUIGI ADRIANO MILANI. — *Lire* 1.
11. **Miscellanea** [*ad* Cic. p. Sex. Rosc. 23, 64; p: Sest. 51, 110; Brut. 8, 31; de Legg. 1, 2, 6. Horat. A. P. 29; Epigramm. an. Demosth. de Cor. § 289, pag. 322 R.], del prof. GIROLAMO VITELLI. — *Lire* 1.
12. **Le Origini della Lingua poetica italiana.** Principii di Grammatica storica italiana ricavati dallo studio dei Manoscritti con una introduzione sulla formazione degli antichi Canzonieri Italiani del dott. C. N. CAIX. (*Esaurito*).
13. **Intorno ad alcuni luoghi della Ifigenia in Aulide di Euripide.** Osservazioni di GIROLAMO VITELLI, con una nuova collazione del Cod. Laur. pl. 32, 2 e sette tavole fotolitografiche. — *Lire* 5.
14. **Del Papiro specialmente considerato come materia che ha servito alla scrittura.** Memoria del Prof. CESARE PAOLI. — *Lire* 3.
15. **Il Mito di Filottete nella Letteratura classica e nell'Arte figurata.** Studio monografico di LUIGI ADRIANO MILANI, con una cromolitografia e tre tavole fotolitografiche. — *Lire* 6.
16. **Della Interpetrazione panteistica di Platone,** tesi di laurea di ALESSANDRO CHIAPPELLI. — *Lire* 8.
17. **L'invito di Eudossia a Genserico,** studio critico del prof. GIUSEPPE MOROSI. — *Lire* 3.
18. **Stato e Chiesa negli scritti politici dalla fine della lotta per le investiture, sino alla morte di Ludovico il Bavaro [1122-1347],** studio storico di FRANCESCO SCADUTO. — *Lire* 4, 50.
19. **I più antichi frammenti del Costituto Fiorentino,** raccolti e pubblicati da GIUSEPPE RONDONI. — *Lire* 4, 50.
20. **Le seconde nozze del coniuge superstite.** Studio storico di ALBERTO DEL VECCHIO. — *Lire* 12.
21. **Maestri e Scolari nell'India Brahmanica.** Saggio di GIROLAMO DONATI. *Lire* 2, 50.
22. **Le Opere Latine di Giordano Bruno,** esposte e confrontate con le italiane dal prof. F. TOCCO. — *Lire* 10.
23. **La Filosofia dell'Incosciente, Metafisica e Morale.** Contributo alla storia del pessimismo, per ADOLFO FAGGI. — *Lire* 5.
24. **Notizie storico-biografiche intorno al conte Baldassare Castiglione** con Documenti inediti, studio del dott. CAMILLO MARTINATI. — *Lire* 2, 50.
25. **Studi sul Panormita e sul Valla.** — R. SABBADINI: **Cronologia della Vita del Panormita e del Valla;** L. BAROZZI: **Lorenzo Valla.** — *Lire* 7.
26. **La Carta Nautica di Conte di Ottomanno Freducci d'Ancona** conservata nel R. Archivio di Stato in Firenze, illustrata dal dott. EUGENIO CASANOVA. (Con una fotozincografia). — *Lire* 3,50.
27. **La Questione della riforma del Calendario nel quinto Concilio Lateranense (1512-1517).** — Con una fotozincotipia. — Per cura del dott. DEMETRIO MARZI. — *Lire* 6,00.

Accademia Orientale

1. **Il Commento medio di Averroe alla Retorica di Aristotele,** pubblicato per la prima volta nel Testo arabo dal prof. FAUSTO LASINIO. — Fascicoli I, II, e III, pag. 1-96 del Testo arabo. — *Lire* 6.
2. **Repertorio Sinico-Giapponese,** compilato dai professori A. SEVERINI e C. PUINI. — *Lire* 50.
3. **La Ribellione di Masacado e di Sumitomo.** Testo giapponese riprodotto in caratteri cinesi quadrati e in catacana per cura di LODOVICO NOCENTINI. — *Lire* 3.
4. **Detto.** Traduzione italiana con Proemio e Tavola geografica del Giappone. — *Lire* 2.

Digitized by Google

5. **Il Santo Editto di K'an-hi e l'amplificazione di Yun-Cen,** tradotti con note filologiche da Lodovico Centini. — *Lire* 4.

6. **Detto.** Versione mancese riprodotta a cura di Lodovico Nocentini. — *Lire* 10.

7. **Il Commento del Donnolo sul Libro della Creazione,** pubblicato per la prima volta nel testo ebraico, con note critiche e introduzione, dal prof. David Castelli. — *Lire* 8.

8. **Il primo sinologo Padre Matteo Ricci,** per Lodovico Nocentini. — *Lire* 2, 50.

9. **Il Li-Ki e Istituzioni, Usi e Costumanze della Cina antica.** Traduzione, Commento e Note del prof. Carlo Puini. (Fascicolo primo contenente i Capitoli I e II). — *Lire* 2, 50.

10. **Tre Capitoli del Li-Ki concernenti la Religione,** Traduzione, Commento e Note. Contribuzioni allo studio comparativo delle Istituzioni Sociali nelle Antiche Civiltà, del prof. Carlo Puini. — *Lire* 4.

11. **Le Origini della Civiltà secondo la Tradizione e la Storia dell'Estremo Oriente.** Contributo allo studio dei tempi primitivi del genere umano, del prof. Carlo Puini. — *Lire* 7.

Sezione di MEDICINA E CHIRURGIA e SCUOLA DI FARMACIA

Volume I (1-6). — *Lire 10.*

1. **Della non attività della Diastole Cardiaca e della Dilatazione Vasale.** Memorie quattro del prof. Ranieri Bellini.

2. **Storia compendiata della Chirurgia Italiana dal suo principio fino al Secolo XIX,** del prof. Carlo Burci.

3. **Due Osservazioni raccolte nella Clinica delle Malattie della Pelle** durante l'anno accademico 1874-75 dai dottori Cesare Nerazzini e Domenico Barduzzi sulla **Elefantiasi degli Arabi** e sulla **Sclerodermia,** e pubblicate per cura del professore Augusto Michelacci.

4. **Sopra un Caso di Sclerodermia.** Studio clinico del dott. Domenico Barduzzi.

5. **Studi Chimici** effettuati durante l'anno accademico 1874-75 dagli Studenti di Farmacia di terzo anno nel Laboratorio di Chimica-Farmaceutica sotto la direzione del prof. Luigi Guerri.

6. Elenco delle Opere pubblicate dai Professori della Sezione di Medicina e Chirurgia del R. Istituto superiore.

7. **Del Processo morboso del Colera Asiatico, ec.** Memoria del Dott. Filippo Pacini. *Lire* 2, 50.

8. **Il primo anno della Clinica Ostetrica** diretta dal prof. Vincenzo Balocchi nella Nuova Maternità di Firenze. Rendiconto del Dott. Ernesto Grassi aiuto alla Clinica stessa. — *Lire* 2, 50.

9. **Archivio della Scuola d'Anatomia Patologica,** diretto dal prof. Giorgio Pellizzari. *Volume I.* (Con 10 Tavole). *Lire* 10.
— — — *Volume II.* (Con 8 Tavole). — *Lire* 8.
— — — *Volume III.* (Con 87 incisioni intercalate nel testo). — *Lire* 12.
— — — *Volume IV.* (Con 8 Tavole doppie cromolitografate). — *Lire* 18.
— — — *Volume V.* fasc. 1.° — *Lire* 2.
— — — — fasc. 2°. — *Lire* 4, 50.

10. **Esegesi medico-legale sul Methodus Testificandi di Giovan Battista Codronchi** pel prof. Angelo Filippi — *Lire* 1, 80.

11. **Il Triennio 1883-85 nella Clinica Ostetrica e Ginecologica di Firenze,** diretta dal prof. cav. uff. Domenico Chiara. Rendiconto clinico del dott. Emilio Fasola, Libero docente in Ostetricia e Aiuto Professore. (Con 8 Figure e la Pianta dello Spedale di Maternità). — *Lire* 15.

12. **L'acido carbonico dell'aria e del suolo di Firenze.** Indagini sistematiche eseguite nel 1886, dal prof. dott. Giorgio Roster (Con XVI tavole, 6 figure nel testo e con XXVII prospetti). — *Lire* 5.

13. **Sul Lichen rosso.** Studio del dottore Alfonso Minuti. (Con una tavola in zincotipia e due tavole in cromolitografia). — *Lire* 2, 50.

14. **Rendiconto sommario dell' Istituto Ostetrico-Ginecologico (Maternità) di Firenze,** per cura del prof. Giovanni Inverardi. — *Lire* 3, 50.

15. **Contribuzioni allo studio dello sviluppo dei nervi encefalici nei Mammiferi in confronto con altri Vertebrati** del prof. Giulio Chiarugi. — *Lire* 3, 00.

16. **Sulla struttura dell' Ovidutto del** *GEOTRITON FUSCUS.* Ricerche istologiche del Dott. Umberto Rossi aiuto e libero docente di Anatomia umana normale. — *Lire* 1, 80.

17. **Contributo allo studio della struttura, della maturazione e della distruzione delle uova degli Anfibi** (*Salamandrina perspicillata e Geotriton fuscus*) del Dott. Umberto Rossi aiuto e libero docente di Anaotmia umana normale (con due tavole). — *Lire* 2.

18. **Osservazioni Comparative sullo Sviluppo e sui Caratteri Definitivi della Cavità del Quarto Ventricolo al suo estremo caudale,** del Dott. Rutilio Staderini. — *Lire* 2,50.

19. **Ricerche citologiche sul midollo delle ossa nella difterite.** (Contributo allo Studio della Fisiopatologia cellulare) per A. Trambusti, libero docente di patologia generale. — *Lire* 2,50.

Sezione di SCIENZE FISICHE E NATURALI

1. **Zoologia del Viaggio intorno al Globo** della Regia Pirocorvetta *Magenta* durante gli anni 1865-68. — **Crostacei Brachiuri e Anomouri** per Adolfo Targioni-Tozzetti. - Un Vol. (con 13 Tavole) — *Lire* 20.

2. **Studi e ricerche sui Picnogonidi.** Parte Prima: *Anatomia e Biologia* (con 2 Tavole). — **Descrizione di alcuni Batraci ed Anuri Polimeliani e Considerazioni intorno alla Polimelia** (con 1 Tavola). Due Note del dottor G. Cavanna — *Lire* 3.

3. **Sulla Teoria fisica dell' Elettrotono nei Nervi.** Esperienze del dott. A. EcchER (con 2 Tavole). — *Lire* 1, 50

4. **Sulle Forze Elettromotrici** sviluppate dalle Soluzioni Saline a diversi gradi di concentrazione coi metalli che ne costituiscono la base, del dottore A. Ecchér (con 2 Tavole). — *Lire* 1, 80.

Digitized by Google

5. **Ancora sulla Polimelia dei Batraci anuri** (con una Tavola). — **Sopra alcuni Visceri del Gallo cedrone** [*Tetrao Urogallus* Linn.] (con una Tavola). Due note del dottore G. Cavanna. — *Lire* 2.

6. **Il Globo Celeste Arabico del secolo XI**, esistente nel Gabinetto degli strumenti antichi di Astronomia, di Fisica e di Matematica del R. Istituto di Studi superiori, illustrato da F. Meucci. — *Lire* 2,80.

7. **Ricerche sulle Formole di costituzione dei Composti ferrici.** — Parte Prima: *Idrati ferrici.* — Nota del Dottore Donato Tommasi. — *Lire* 1,50.

8. **Tavole per una « Anatomia delle Piante Aquatiche »** Opera rimasta incompiuta di Filippo Parlatore. — *Lire* 5.

9. **Sulle Convulsioni epilettiche per veleni.** Ricerche critico-sperimentali per A. Rovighi e G. Santini fatte nel laboratorio di Fisiologia diretto dal prof. L. Luciani. — *Lire* 1,50.

10. **Linee generali della Fisiologia del Cervelletto.** Prima Memoria del prof. Luigi Luciani. — *Lire* 2.

11. **Osservazioni continue della Elettricità Atmosferica Istituite a Firenze** dal prof. Antonio Roiti, in collaborazione col dott. Luigi Pasqualini. — *Lire* 3,50.

12. **Saggio sperimentale sul Meccanismo dei Movimenti volontari nella Testuggine palustre (Emys Europaea)** del dott. Giulio Fano. — *Lire* 2.

13. **Osservazioni continue della Elettricità Atmosferica fatte a Firenze nel 1884.** Seconda Memoria di L. Pasqualini ed A. Roiti. — *Lire* 1.

14. **Osservazioni continue della Elettricità Atmosferica fatte a Firenze negli anni 1883, 1884, 1885, 1886.** Memoria del dott. Franco Magrini. — *Lire* 1.

15. **Fisiologia del Digiuno.** Studi sull'Uomo per Luigi Luciani (con due tavole litografate e sette figure intercalate). — *Lire* 6.

16. **Le pieghe delle Alpi Apuane.** Contribuzione agli studi sull'origine delle Montagne, per Carlo De-Stefani (Con una carta geologica, due tavole di spaccati ed incisioni nel testo). — *Lire* 12.

17. **Sopra i resti di un Coccodrillo scoperti nelle Ligniti mioceniche di Montebamboli** (Maremma toscana). Nota paleontologica del dott. Giuseppe Ristori. — *Lire* 2.

18. **Sull'origine e decorso dei peduncoli cerebellari e sui loro rapporti cogli altri centri nervosi,** pel dott. Vittorio Marchi. Memoria premiata dal R. Istituto lombardo di scienze e lettere (con 5 tavole cromolitografiche). — *Lire* 5.

19. **Sul decorso delle vie afferenti del midollo spinale,** studiate col metodo delle degenerazioni dai dottori Ruggero Oddi ed Umberto Rossi (con 4 tavole cromolitografiche e 3 figure intercalate nel testo). — *Lire* 3,50.

20. **Il Cervelletto.** Nuovi studi di Fisiologia Normale e Patologica per Luigi Luciani (con 48 figure intercalate nel testo). — *Lire* 10.

21. **Cheloniani fossili di Montebamboli e Casteani.** Memoria Paleontologica del prof. Giuseppe Ristori con Appendice sui Cheloniani fossili del Casino (Siena). — *Lire* 6.

22. **L' Equatoriale di Arcetri.** Notizie del Prof. Antonio Abetti. — Fascicolo 1.° — *Lire* 2.

23. **Il Micrometro doppio dell' Equatoriale.** Notizie del Prof. Antonio Abetti. — Fascicolo 2.° — *Lire* 2.

24. **Osservazioni di Asteroidi** fatte ad Arcetri nel 1895 dal Prof. Antonio Abetti. — Fascicolo 3.° — *Lire* 2,50.

25. **Tavole di Riduzione delle Osservazioni all' Equatoriale** calcolate dal Prof. Antonio Abetti. — Fascicolo 4.° *Lire* 2,50.

26. **L'Asteroide** *(345) Tercidina.* Relazione sugli Elementi ottenuti per la IV Opposizione dal Dott. B. Viaro. - Fascicolo 5.° — *Lire* 1,50.

27. **Osservazioni astronomiche** fatte all'Equatoriale di Arcetri nel 1896 dal Prof. Antonio Abetti. — Fascicolo 6.° — *Lire* 3,50.

28. **Sullo sviluppo embrionale della funzione motoria negli organi a cellule muscolari,** del dott. Filippo Bottazzi. — *Lire* 10.

COLLEZIONE SCOLASTICA

1. **Le Curiosità di Jocohama.** Testo Giapponese trascritto e tradotto da A. Severini. — Parte Prima. Testo riprodotto in Fotolitografia. — *Lire* 3.

— **Detto.** Parte Seconda e Terza, Trascrizione, Traduzione e Note di A. Severini. — *Lire* 4.

2. **La Via della Pietà Filiale.** Testo Giapponese trascritto, tradotto ed annotato da Carlo Valenziani. — Parte Prima, Testo riprodotto in Fotolitografia. *Lire* 6.

— **Detto.** Parte Prima, trascrizione, traduzione e Note. — (*Seconda edizione riveduta e corretta*). — *Lire* 3.

3. **Elementi della Grammatica Mongolica,** di Carlo Puini. — *Lire* 2.

4. **Il Taketori Monogatari** ossia **la Fiaba del Nonno Tagliabambù.** Testo di Lingua Giapponese del nono secolo, tradotto, annotato e pubblicato per la prima volta in Europa da A. Severini. — Parte Prima, Traduzione. — *Lire* 2.

5. **Grammatica Mancese,** compendiata dall'opera cinese **Zing-ven-ki-mung,** e pubblicata per cura di Giovanni Hoffmann. — Parte Prima. *Lire* 1,80.

6. **Programma di Paleografia latina e di Diplomatica,** esposto sommariamente da Cesare Paoli. — *Lire* 1,75.

7. **Crestomazia Ebraica e Caldaica** con Note e Vocabolario, di Francesco Scerbo, alunno del R. Istituto di Studi Superiori. — *Lire* 8.

8. **Le abbreviature nella Paleografia latina nel Medio-Evo**; saggio metodico pratico di Cesare Paoli — *Lire* 1,50.

9. **Crestomazia del Rāmāyana di Vālmichi,** con notizie bibliografiche ecc. per cura di Paolo Emilio Pavolini. — *Lire* 1,50.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

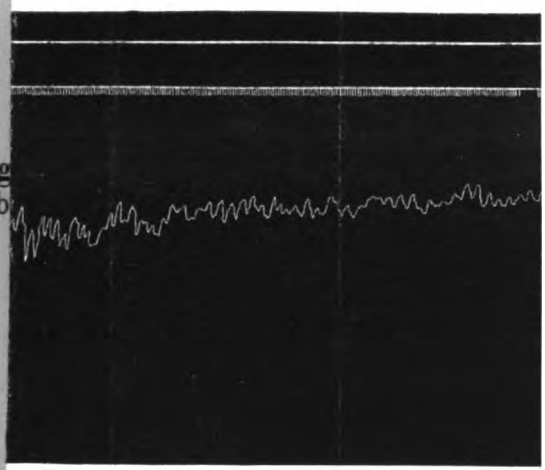


Fig
Emb

Digitized by Google

Digitized by Google

A. BONGINI, Inc.

Digitized by Google

Digitized by Google

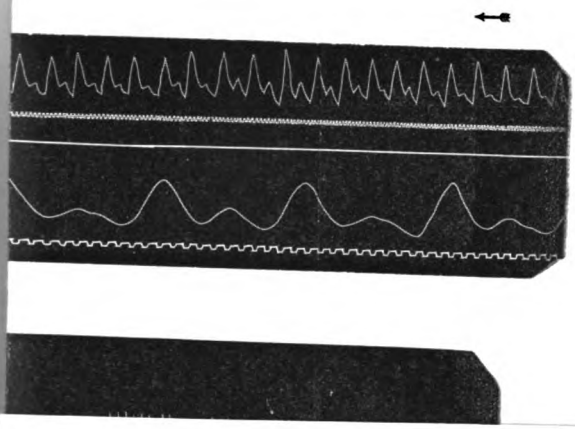
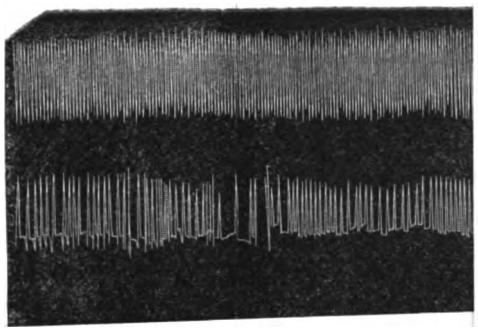


Fig. 2

Digitized by Google

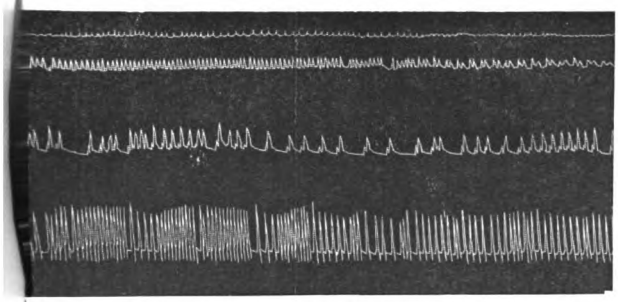
Digitized by Google

Fig. 1,



Digitized by Google

Digitized by Google



Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

PREZZO: Lire 10

Digitized by Google

7149

PUBBLICAZIONI
DEL R. ISTITUTO DI STUDI SUPERIORI PRATICI E DI PERFEZIONAMENTO
IN FIRENZE
SEZIONE DI SCIENZE FISICHE E NATURALI

29

LABORATORIO DI FISIOLOGIA IN FIRENZE DIRETTO DAL PROF. G. FANO

CONTRIBUTI ALLA FISIOLOGIA

DEL TESSUTO DI CELLULE MUSCOLARI

(Parte I, II e III)

DEL

D.r FILIPPO BOTTAZZI

Aiuto e Libero Docente di Fisiologia

FIRENZE
TIPOGRAFIA G. CARNESECCHI E FIGLI
PIAZZA D'ARNO

1897

Digitized by Google

Digitized by Google

NOV 1902

PARTE PRIMA

—

LA FUNZIONE MOTORIA AUTOMATICA

DEL

TESSUTO MUSCOLARE LISCIO NEI VERTEBRATI INFERIORI

Contenuto:

1. Notizie bibliografiche. — 2. Metodo. — 3. La funzione motoria automatica e sua durata. 4. Le "Oscillazioni del tono". — 5. La morte del preparato muscolare esofageo. — 6. Varie forme di ritmi. — 7. Automaticità del ritmo dei muscoli lisci dell'esofago. — 8. La curva della contrazione automatica. — 9. Frequenza del ritmo e durata delle singole contrazioni. — 10. Differenze funzionali fra le cellule muscolari longitudinali e circolari. — 11. Rapporti funzionali fra le oscillazioni del tono e le contrazioni ritmiche elementari. — 12. Considerazioni generali.

1. NOTIZIE BIBLIOGRAFICHE.

La funzione motrice automatica finora meglio conosciuta è quella dei segmenti seno-atriali del cuore, e quando si parla di una simile funzione ci si riporta spontaneamente e generalmente ai movimenti cardiaci. I muscoli striati, non posseggono una funzione automatica, e quasi certamente anche il muscolo ventricolare dei vertebrati, almeno dagli anfibi in su, ne è privo. Movimenti automatici altamente sviluppati troviamo in vece negli organismi unicellulari liberi, o in parti differenziate di cellule fisse di organismi superiori, o in protoplasmi conservanti caratteri embrionali o primitivi.

Relativamente al tessuto di cellule muscolari, comunemente detto tessuto muscolare liscio, abbiamo notizie scarse e poco precise, la massima parte delle quali si riferiscono agli organi fatti di cellule muscolari (uretere, vescica, intestino, stomaco, etc.) i quali tutti presentano movimenti, che noi siamo soliti chiamare automatici o spontanei, non conoscendo cause apprezzabili di essi.

Studi pregevoli esistono sopra i movimenti di quegli organi; ed io non li citerò qui, sia perchè sono notissimi, sia perchè ho già raccolto la più importante letteratura su questo argomento, in

Digitized by Google

una mia precedente memoria.[1] Ciò che mancava era uno studio sistematico del tessuto di cellule muscolari liscie, eseguito nelle condizioni in cui sono state praticate le innumerevoli indagini sul tessuto cardiaco e sul tessuto muscolare striato; vale a dire sopra preparati isolati dall'organismo, possibilmente sottratti alle molte influenze estranee alla loro propria funzionalità, cui sono soggetti quando si trovano *in situ*.

Nella mia memoria citata, io notavo come quasi sempre l'attività dei fisiologi siasi finora rivolta ai muscoli degl'invertebrati; e rammentavo le ricerche di Fick, Richet, Fredericq, Schönlein, Biedermann, de Varigny sui muscoli dei molluschi e degli artropodi; quelle di Biedermann e dei suoi discepoli Simchowitz e Fürst sugli annelidi, sull'oloturia e sugli echinidi, di de Varigny sull'*ingluvie* dell'*Eledone moschata*, il v. Uexküll sopra un preparato neuromuscolare del medesimo animale e sopra un altro preparato muscolare del *Sipunculus nudus*.

Ma di tutti questi osservatori, solo il de Varigny[2] fece pregevoli ricerche sui movimenti ritmici d'*un organo a fibre liscie* dell'Eledone moscata, movimenti ch'egli del resto ritenne come causati dallo stimolo continuo esercitato sull'organo dal liquido di cui era ripieno al momento in cui era utilizzato per l'esperimento.

Se passiamo al tessuto muscolare liscio dei vertebrati, incontriamo i celebri lavori di Legros e Onimus, di Engelmann, di Ranvier, di Mosso sopra organi *in situ* o isolati dall'organismo, e poi quelli di Sertoli, di Capparelli, di Morgen, di Samkowy e di Schultz sopra pezzi di organi muscolari lisci studiati separatamente.

Qui furono osservati su più larga scala movimenti ritmici spontanei (uretère, vescica, intestino, etc.) da Legros e Onimus, da Engelmann e da Mosso; mentre Capparelli, Sertoli, Samkowy, etc. istituirono delle ricerche sull'eccitabilità dell'organo, sull'influenza di veleni (Pellacani), della temperatura, etc.

Tuttavia, fatta eccezione per le ricerche di Sertoli[3] e per alcune poche di Samkowy,[4] nessuno si servì d'un preparato in cui le cellule muscolari fossero disposte in una sola direzione, in guisa da mettersi in condizioni analoghe a quelle che si verificano nelle indagini sui muscoli striati.

---

[1] Fil. Bottazzi. *Sullo sviluppo embrionale della funzione motoria negli organi a cellule muscolari.* Firenze, Carnesecchi, 1897. Ved. anche: *Arch. ital. de Biol.* t. XXVII, 1897.

[2] *Journ. de l'Anatomie et de la Physiologie,* t. XXIX, p. 40, 1893.

[3] *Arch. ital. de Biol.*, t. III, p. 78, 1883.

[4] Pflüger's Arch., Bd. IX, p. 399-402, 1874.

Digitized by Google

Io trovai che l'esofago dei vertebrati inferiori e degli uccelli presenta tutte queste condizioni favorevoli: è fatto intieramente di cellule muscolari liscie, le quali sono disposte essenzialmente in due strati, longitudinale e circolare, sì che resecando una striscia esofagea in direzione longitudinale o un anello esofageo, da aprire poi con un taglio, si possono ottenere due preparati muscolari, dei quali nel primo si utilizza solo la funzione delle cellule longitudinali, e nel secondo solo quella delle cellule circolari. L'esofago dei mammiferi è fatto, in vece, per la massima sua estensione, di fibre muscolari (striate), onde le belle ricerche di Mosso e di Ranvier sull'esofago di conigli, cani e gatti, anche se non fossero state fatte sopra l'organo intiero, non possono considerarsi come ricerche riguardanti la fisiologia del tessuto muscolare liscio.

Nelle mie antecedenti ricerche, io aveva sopratutto per scopo lo studio dello sviluppo della funzione motrice nel tessuto a cellule muscolari, così che il maggior numero delle esperienze furono da me eseguite sopra striscie esofagee di embrioni di pollo dal 15°-16° giorno di sviluppo in poi. Solo dopo essermi accorto dell'esistenza di moti ritmici automatici nei miei preparati muscolari embrionali, per orientarmi sulla natura e le modalità di questa funzione, feci anche qualche esperienza sopra striscie esofagee di *Rana esc.*, di *Bufo viridis* e *vulgaris*, di *Emys europaea*, di pulcino, etc., ed ebbi resultati positivi.

Nel principio dell'inverno di quest'anno, riprendendo lo studio di questo argomento, e avendo intenzione di limitare per ora le mie indagini ai vertebrati inferiori, mi sono occupato innanzi tutto di stabilire quale animale poteva darmi il preparato esofageo più preferibile, sia per la durata della sua sopravvivenza, sia per la vivacità ed energia dei suoi moti ritmici. Ho trovato che a tutti è da preferirsi l'esofago del grosso *Bufo vulgaris*, se bene anche quello del *Bufo viridis* presenti considerevole sopravvivenza ed energia di movimenti. L'unico inconveniente che presenta il preparato esofageo del primo è forse quello consistente nelle grandi dimensioni, che esso assume specialmente quando si distende sotto l'influenza del calore o di alcuni veleni o anche spontaneamente, in guisa da dare curve enormemente ampie.

2. METODO

Il metodo da me seguito per registrare i movimenti di questi preparati esofagei non differisce essenzialmente da quello adottato nelle mie ricerche precedenti e che ho descritto nella memoria citata.

Ucciso l'animale, mediante la distruzione dei centri nervosi,

Digitized by Google

metto allo scoperto l'esofago, lo libero dai suoi attacchi dorsali, e lo asporto con due tagli praticati uno alla sua estremità faringeale e l'altro in prossimità della regione pilorica dello stomaco. Quindi, se voglio registrare i movimenti delle cellule longitudinali, apro l'esofago con un taglio longitudinale e lo adopero tutto intiero, se è piccolo, o ne reseco una striscia, se è molto grande. Se invece voglio studiare i movimenti delle cellule circolari, reseco dall'organo un anello in corrispondenza della sua regione media, e lo apro con un taglio longitudinale, ottenendo così una striscia esofagea simile alla prima. Fisso poi una delle estremità (inferiore) del preparato mediante piccoli spilli sopra un piano di sughero ben fermo, e l'altra estremità (superiore) anche per mezzo di piccolissimi spilli, sopra una sottile e piccola laminetta di sughero, che porta al suo margine superiore un filo di seta, il quale poi vien fissato alla leva scrivente. Quando la leva è sopraccaricata d'un peso di circa 2 gr., il preparato rimane disteso convenientemente e funziona con energia. Il tutto è chiuso in una camera umida e riscaldabile, simile a quella adoperata da Samkowy e da me stesso nelle esperienze fatte l'anno passato.

Io ho così un muscolo liscio piatto, di forma quadrilatera, costituito di elementi ordinati in una sola direzione, verticale o trasversale, e sottratto intieramente ad ogni influenza stimolante esteriore. Gli strati delle cellule muscolari posseggono, in quel preparato, un proprio rivestimento naturale, fatto da un lato dalla tonaca fibrosa esterna e dalla sierosa e dall'altro dalla mucosa e dalla sottomucosa, rivestimento che deve avere un'influenza conservatrice non dubbia sopra gli elementi muscolari, che vengono così ad essere sottratti all'azione diretta e subitanea degli stimoli esterni ed anche in parte al disseccamento, qualora non provvedesse la camera umida.

Infatti io ho visto dei preparati tenuti fuori di questa rimanere umidi e funzionare regolarmente per molte ore. Io non ho compreso la necessità di spogliare il preparato esofageo della sua mucosa, come ha fatto alcuno in preparati di altri organi; giacchè tutti i tessuti che rivestono o sono interposti fra gli strati muscolari sono tessuti connettivi, dotati di grande distendibilità, che seguono l'accorciamento e la distensione del muscolo, senza disturbarne i movimenti. Al più essi potranno smorzare e attenuare gli effetti di alcune azioni meccaniche esteriori, e magari passivamente sostenere il muscolo in condizioni di esagerata posizione espansoria, ma non mai intralciarne i moti, essendo questi straordinariamente lenti.

I tracciati furono registrati sopra un cilindro, avente un'altezza di cm. 28 e una circonferenza di cm. 48, e che fa un giro com-

Digitized by Google

pleto in 24 ore, essendo mosso da un apparecchio d'orologeria del Verdin, o sopra il comune cilindro del chimografo di Baltzar, regolato alla velocità minima possibile (vale a dire di un giro circa in 1 ora). Essendo state adottate sempre queste due velocità, si potrà agevolmente giudicare senz'altro dalla forma di ogni tracciato, con quale delle due velocità esso fu registrato.

3. LA FUNZIONE MOTRICE AUTOMATICA E SUA DURATA.

Un preparato esofageo così allestito e introdotto nella camera umida, trovasi in principio quasi costantemente in uno stato di accorciamento estremo, e per un tempo variabile da pochi minuti a un'ora non presenta movimenti di sorta o sono piccolissimi. La penna però comincia presto ad abbassarsi, descrivendo sul cilindro una curva a convessità inferiore, per lo più frastagliata da dentellature irregolari per forma e per frequenza (Tav. I, Fig. 1). Quando il preparato, lasciato a sè, ha raggiunto un certo grado di distensione, comincia a compiere dei movimenti ritmici, senza che alcuno stimolo esteriore apprezzabile sia intervenuto a provocarli.

Questi movimenti ritmici, nell'immensa maggioranza dei casi, se cause speciali non intervengono, sono irregolari e rimangono tali per l'intiera durata della funzione del muscolo, sino al suo esaurimento e alla sua morte. Chiamando irregolari i moti ritmici di un preparato muscolare esofageo in condizioni ordinarie e alla temperatura media dell'ambiente (14°-16° C), io intendo dire ch'essi non somigliano affatto ai moti ritmici regolarissimi del cuore, poichè le singole contrazioni non solamente non si succedono ad intervalli eguali, ma non hanno nemmeno ciascuna un'identica durata, e, quanto poi alla forma e all'ampiezza, è difficile trovarne due sole a breve distanza che si somiglino perfettamente.

Come si vede, dunque, io chiamo *ritmo irregolare* un ritmo che si discosta nelle sue proprietà fondamentali, ad eccezione del fenomeno stesso della successione di moti analoghi, dal ritmo che possiamo prendere come tipo di regolarità, cioè dal ritmo cardiaco.

L'irregolarità del ritmo del preparato esofageo è dovuta a più cause, come si può giudicare osservando[1] attentamente un tracciato registrato con velocità relativamente grande del cilindro, e tenendo

[1] Si osservino con diligenza i vari tracciati della Tav. I e alcuni di quelli intercalati nel testo.

Digitized by Google

sempre presenti i fattori della regolarità del ritmo cardiaco. Queste cause sono:

1. Le singole contrazioni non insorgono ad intervalli eguali, e gl'intervalli maggiori non si succedono a distanze eguali, in guisa da produrre almeno un ritmo periodico.

2. Per lo più, come vedremo, la fase d'energia crescente di ciascuna contrazione è di solito costituita da una linea regolare e continua, ma spessissimo, o nella sua porzione iniziale o a mezzo o nel suo tratto più vicino al vertice, hanno luogo dei brevi arresti, in seguito ai quali la curva o rimane approssimativamente orizzontale o s'abbassa anche un poco, per poi rimontare e raggiungere il vertice; e ciò può avvenire non una, ma più volte; sì che si hanno come delle curve anacrotiche.

3. Lo stesso fenomeno si ripete molto più frequentemente lungo la linea corrispondente alla fase dell'energia decrescente: piccole o grandi contrazioni indipendenti insorgono durante questa fase, che potremmo chiamare diastolica, quasi ad indicare che durante la medesima, la sostanza muscolare si trova in condizioni di responsività motoria analoghe a quelle che già conosciamo nel miocardio.

4. Ma anche il vertice della contrazione è spesso sostituito da un altipiano frastagliato da piccole e grandi contrazioni più o meno isolate, più o meno sovrapponentisi le une sulle altre.

5. Le singole contrazioni possono poi essere più o meno alte, più o meno ampie.

6. Finalmente, nei casi ordinari, le singole contrazioni non sono mai inscritte sopra la medesima ascissa. Si può immaginare un'ascissa media ideale, raggiunta precisamente o non raggiunta o oltrepassata dalle singole contrazioni, poi che il margine inferiore d'ogni tracciato, come del resto anche il suo margine superiore, è sempre frastagliato e irregolare.

7. A tutto ciò s'aggiungano le variazioni spontanee del tono del preparato muscolare, più frequenti al principio e alla fine dell'intiero decorso della funzione motoria.

Per lo più tutte queste cause insieme cooperano a produrre l'aspetto irregolare del tracciato, di cui parlavamo.

Nella maggior parte del tracciato la funzione ritmica decorre nel modo descritto. Essa dura in media 20-24 ore, quando l'animale che fornì il preparato muscolare era in buone condizioni, e questo non fu in alcun modo disturbato durante la sua attività. Talora, però, la durata della funzione motrice ritmica è inferiore o del doppio superiore.

Si può prevedere che l'esofago non fornirà un preparato di lunga sopravvivenza, quando, messolo a nudo, lo si trova o estremamente

Digitized by Google

pallido o di colore cianotico: in questi casi estremi, l'animale doveva trovarsi in condizioni di grave denutrizione e anemia o di circolazione gravemente disturbata. Sono questi anche i casi, in cui il muscolo non presenta quella fase di contrattura iniziale, cui abbiamo accennato, e che tanto caratterizza tutti i tracciati ordinari: anche questo fatto può servire come indice di breve sopravvivenza e di scarsa attività funzionale. Non si può invece prevedere quale preparato esofageo sarà capace di sopravvivere, funzionando sempre energicamente, per 36-48 e più ore, come più volte io ho osservato. I preparati eran sempre tenuti nelle identiche condizioni: irrigati di tanto in tanto con poche gocce di soluzione 0,75 % di Na Cl, preparata con acqua di fonte contenente una certa quantità di altri sali minerali, specialmente sali di calcio, o con acqua distillata aggiungendovi poche gocce d'una soluzione di $Ca\ Cl^2$, essi non potevano utilizzare che le energie che tenevano immagazzinate in loro stessi e l'O dell'aria, non essendo mai immersi in liquidi nutritivi artificiali. La grandezza del preparato non influisce in modo dimostrabile sulla sua sopravvivenza.

4. LE « OSCILLAZIONI DEL TONO ».

Ho detto che anche variazioni del tono contribuiscono all'irregolarità del tracciato. Infatti, benchè queste variazioni esistano in quasi tutti i tracciati e si accentuino, come vedremo, per effetto dell'azione di alcuni veleni, esse non si compiono mai con quella regolarità che caratterizza la funzione motrice degli atri dell'*Emys*

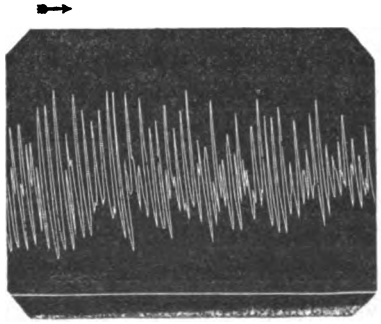


Fig. 1. — Muscolo longitudinale dell'esofago di *Bufo vulg.* " Oscillazioni del tono " irregolari. Tracciato normale. Due centim. di traciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 14°, 5 C.

europaea e di alcuni batraci. Anche nel preparato esofageo si vedono gruppi di contrazioni insorgere sopra una linea di tonicità superiore o inferiore a quella media, ma la comparsa di questo fenomeno è ciò che di più irregolare e capriccioso possa dirsi (Fig. 1,

Digitized by Google

e vari tracciati della Tav. I). Con maggiore regolarità io vidi presentarsi lo stesso fenomeno, in vece, nelle striscie esofagee di embrioni di pollo, tenute alla temperatura del corpo (38°–39° C).

Tutto ciò non può, però, alterare l'interpretazione che io detti di questo fenomeno, affermando che esso è l'espressione di ritmiche contrazioni ed espansioni indipendenti del sarcoplasma.[1] In ogni modo, io credo che le parole di Mosso e Pellacani,[2] i quali dissero che « nello stato attuale delle nostre cognizioni non abbiamo alcun motivo per separare le contrazioni propriamente dette dai cambiamenti di tono » (nei muscoli della vescica), tanto che « possiamo ritenere questi due nomi come espressioni dei gradi differenti di un medesimo processo », non possono più avere lo stesso peso, dopo le ricerche di Fano e mie.

Io non so quali difficoltà si oppongano ad ammettere che il sarcoplasma sia un protoplasma dotato, come il protoplasma degli organismi inferiori e delle cellule libere e meno differenziate degli organismi superiori, di funzione motoria. Ammettendo ciò, si spiega agevolmente e la lentezza del ritmo delle oscillazioni del tono, e la indipendenza di esse dalle contrazioni più frequenti dovute alla sostanza birefrangente, indipendenza su cui prima richiamò l'attenzione e che prima dimostrò in diversi modi il prof. Fano.[3]

L'irregolarità delle ordinarie oscillazioni del tono del tessuto muscolare liscio è un fenomeno parallelo alla irregolarità delle contrazioni ritmiche; a spiegare la prima potrei qui ripetere le stesse considerazioni che farò più opportunamente in seguito a proposito della seconda. Non vediamo noi i fenomeni motori dei protoplasmi indifferenziati essere irregolari, e assurgere a una regolarità maravigliosa in elementi più evoluti? Nelle cellule atriali si regolarizza non solamente la funzione ritmica fondamentale, ma anche il ritmo delle contrazioni sarcoplasmatiche; e forse, come vedremo, la causa della regolarizzazione è la stessa, vale a dire una regolarizzazione del succedersi delle rivoluzioni metaboliche nell'interno della sostanza vivente di quegli elementi.

Del resto, in condizioni speciali, si presentano anche nel muscolo liscio oscillazioni del tono molto regolari.

Un fatto che ho avuto occasione di osservare ripetutamente è, che le oscillazioni del tono appariscono (Fig. 2) con una maggiore nettezza tutte le volte che il musculo esofageo si trova in stato di progressiva espansione, mentre nemmeno una volta mi occorse di

---

[1] Loc. cit., e *Journal of Physiol.*, vol. XXI, p. 1-21, 1897.
[2] *Atti della R. Accademia dei Lincei* 1881–82, (Serie 3ª), vol. XII.
[3] Beitr. zur Physiol., C. Ludwig gewidmet. Leipzig, 1887.

Digitized by Google

osservarne la presenza durante lo stato opposto di progressivo accorciamento del preparato.

Come vedremo meglio in seguito, noi possiamo provocare, con mezzi differenti, nel tessuto di cellule muscolari, degli stati di tonicità straordinariamente differenti fra loro. Uno stesso preparato

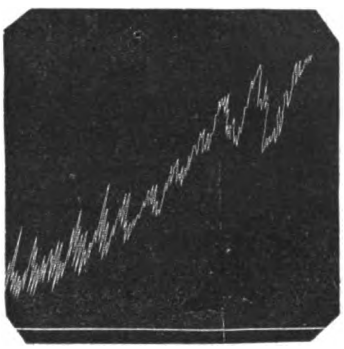


Fig. 2. Muscolo circolare di esofago di *Bufo vulg.* " Oscillazioni del tono " regolari, in seguito all'azione di piccolissima dose di stricnina, inscritte sopra una linea obliqua discendente, che corrisponde a un abbassamento del tono di tutto il muscolo. Due centim. di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 14° C.

può distendersi o accorciarsi fino del doppio e più della lunghezza sua ordinaria, che presenta nello stato di tonicità media, e presentare tanto nello stato di estrema espansione quanto nello stato di estremo accorciamento delle contrazioni ritmiche più o meno energiche, più o meno frequenti. Nello stato espansorio o contrattorio può inoltre rimanere a lungo, per ore intiere.

Come potrebbero spiegarsi questi fenomeni senza ammettere una completa indipendenza funzionale fra due sostanze egualmente, se bene in vario grado, contrattili degli elementi muscolari? Mi sembra che si possa senza artificiosità imaginare, che le cellule muscolari, congiunte fra loro da innumerevoli ponti sarcoplasmatici, come a formare un elemento solo di grandi dimensioni che presenti una forte superficie in confronto della massa, debbano anche univocamente reagire, nella loro parte sarcoplasmatica, a uno stimolo esteriore che le investa d'ogni lato (stimolo chimico), dando così ragione dell'enorme dislocazione meccanica, ossia della straordinaria variazione di tono, e della durata dello stato tonico corrispondente.

Quando noi vediamo un preparato esofageo rimanere per ore ed ore in uno stato di contrattura permanente e crescente, in seguito all'azione, p. e. dell'elleboreina, il nostro pensiero ricorre involontariamente allo stato sferico in cui passa un'ameba irritata

Digitized by Google

con uno dei soliti mezzi efficaci, e in cui perdura anche per molte ore. Nel tessuto muscolare però, le contrazioni ritmiche dovute alla sostanza anisotropa si continuano senza interruzione, presentando solamente delle modificazioni dovute in parte all'azione specifica dell'agente irritante e in parte alla limitazione della loro escursione causata dallo stato tonico esagerato del muscolo.

Ma nella contrazione del sarcoplasma, la fase dell'energia crescente, se è lecito adoperare termini già in uso per altre forme ben definite di contrazione, è molto più rapida di quella dell'energia decrescente: in altre parole, la contrazione, o meglio l'elevazione del tono, si compie quasi sempre più rapidamente dell'espansione o abbassamento del tono, specialmente se a questa precede uno stato tonico elevato permanente. Ora abbiamo detto che durante la risoluzione del tono di tutto il muscolo appariscono più frequentemente le « oscillazioni toniche ». Lo stesso fatto si verifica, come vedremo, come effetto dell'azione di tutti i veleni che favoriscono l'espansione del preparato muscolare: infatti le più evidenti e ampie « oscillazioni del tono » appariscono nei muscoli trattati con dosi piccole di atropina, di curarina, etc. che sono veleni espansori per eccellenza. Inoltre il Fano dimostrò, per gli atri delle tartarughe, che le oscillazioni del tono sono eccitate o provocate durante lo stato espansorio che la stimolazione vagale induce nel muscolo atriale.

Tutto, dunque, induce a credere che il fenomeno delle oscillazioni del tono sia o provocato o reso più evidente da quegli stati

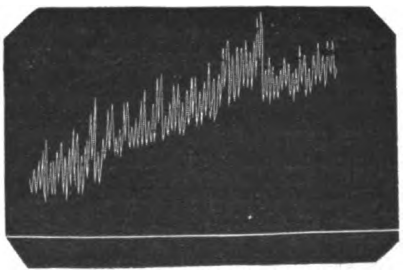


Fig. 3. — Muscolo circolare di esofago di *Bufo vulg.* in via di progressiva distensione. " Oscillazioni del tono " spontanee. Due centim. di tracciato corrisp. a 1 ora. Temp. 15° C.

nutritivi particolari che accompagnano lo stato d'espansione degli elementi muscolari. Ma questo, molto probabilmente, coincide con un aumentato anabolismo della sostanza muscolare; così che si viene alla conclusione che le condizioni le quali favoriscono l'anabolismo favoriscono anche la comparsa o l'energia delle oscillazioni del tono.

Digitized by Google

Le oscillazioni del tono si succedono nel muscolo liscio esofageo con una lentezza straordinaria, poichè nei tracciati in cui esse si presentano con maggiore evidenza, non se ne contano più di 8-10 all'ora, e talora anche meno. Degno di nota è inoltre il fatto che, ad eccezione di alcuni casi, è più spesso sulla cima dell'oscillazione del tono che compariscono le contrazioni elementari più energiche. Ciò si verifica costantemente quando s'è fatto agire l'atropina sul muscolo liscio. Il fenomeno può esagerarsi tanto, che nella porzione basale della curva dell'oscillazione le contrazioni elementari manchino affatto.

In altri casi, il tracciato assume l'aspetto di quelli forniti dagli atri cardiaci degli anfibi e di alcuni di quelli forniti dagli atri dell'Emys: vale a dire le contrazioni elementari (Fig. 3) sono di eguale ampiezza tanto sul tratto apicale quanto sul tratto basale della curva dell'oscillazione.

5. LA MORTE DEL PREPARATO MUSCOLARE ESOFAGEO.

Dopo aver detto come s'inizia e decorre la funzione motrice ritmica di questo muscolo liscio, vale la pena di rammentare in qual modo esso si esaurisce e muore. Nel maggior numero dei casi, le contrazioni ritmiche, senza diminuir di frequenza nè presentare altre alterazioni, vanno man mano diventando più piccole fino a scomparire affatto: il tono del muscolo non si modifica in questi casi.

Alcune volte, però, si osserva un fenomeno degno di nota, ed è che il muscolo, come si avvicina all'esaurimento e alla morte, si va sempre più accorciando (Fig. 4 e Tav. I), mentre le contrazioni ritmiche divengono sempre meno energiche e talora formano dei gruppi periodici: in questi casi la morte del muscolo avviene sopra una linea di tonicità molto alta, e l'accorciamento che esso presenta può essere talmente forte da superare quello corrispondente alle più energiche contrazioni.

È evidentemente un fenomeno di rigidità mortale, che ricorda molto da vicino il divenir globoso del corpo di un'ameba al momento in cui muore. In un caso, mi occorse di osservare che il muscolo, dopo essersi al massimo accorciato verso la parte terminale della sua funzione, cessate le contrazioni ritmiche che da ultimo s'eran ridotte piccolissime, si distese novamente (Tav. I).

Digitized by Google

Il fenomeno descritto del *rigor mortis* ha luogo di regola anche nei preparati che furono avvelenati con quei veleni che favoriscono

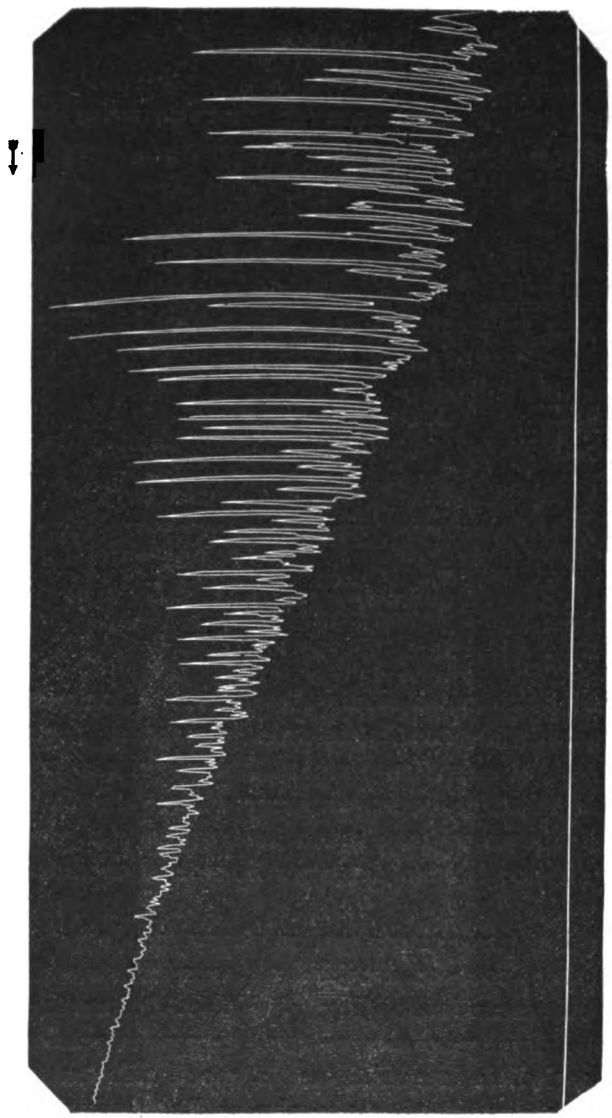


Fig. 4. — Tratto terminale del tracciato. Muscolo longit. di *Bufo vulg.* "*Rigor mortis*". Due centim. di tracciato corrisp. a 1 ora. Temp.ª: 15° C.

la contrattura dei muscoli lisci; anzi, in questi casi, esso si presenta esagerato.

6. VARIE FORME DI RITMI.

Nel corso delle mie numerose esperienze ho avuto occasione di osservare un certo numero di ritmi, che attrassero la mia atten-

Digitized by Google

zione non solo per la loro rarità, ma sopratutto perchè essi presentano una certa somiglianza con forme ritmiche ben note proprie in modo speciale del miocardio.

a) La forma più importante di ritmo che vogliamo qui ricordare è quella del *ritmo regolare*. Esso può raggiungere un tal grado di regolarità da potersi scambiare col ritmo di un segmento cardiaco.

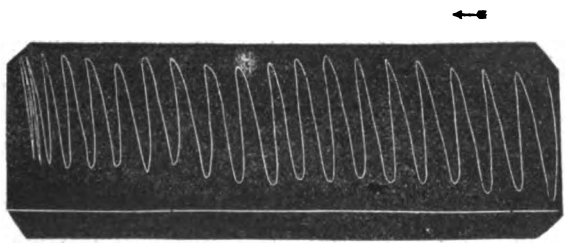


Fig. 5. — Muscolo longitud. dell'esofago di *Bufo viridis*. Ritmo regolarissimo, in seguito all'azione di una piccolissima dose di atropina. Il cilindro del Batzar fa 1 giro in 1 ora. Temp.ª 16° C.

In un caso (Tav. I), la contrazione più alta era preceduta da una piccola contrazione con tale regolarità e costanza da simulare le contrazioni atriale e ventricolare delle rivoluzioni di un tracciato cardiaco. La piccola contrazione o era perfettamente isolata e distinta o invadeva alquanto la linea ascendente o la discendente della contrazione più alta vicina.

Raramente accade di osservare un ritmo regolare in un muscolo integro e alla temperatura di 14°-16° C. Un ritmo alquanto regolarizzato si può presentare quando si riscalda il muscolo alla temperatura di 23°-27° C; ma esso acquista una straordinaria e perfetta regolarità solo quando si fanno agire sopra di lui alcuni veleni.

Oramai mi sono per numerose esperienze convinto che per ottenere un ritmo regolarissimo, basta irrorare il preparato muscolare con poche gocce di una soluzione molto diluita (1: 500 — 1: 1000) di *cloridrato di cocaina:* l'effetto è costante.

b) Come possono presentarsi in forma regolare le singole contrazioni, così anche le « oscillazioni del tono » possono regolarizzarsi in guisa da somigliare moltissimo « alle oscillazioni del tono atriale » (Ved. sopra, § 4).

Degno di nota è il fatto che tutte le volte che io ho osservato simili oscillazioni regolari, esse erano compiute dal muscolo durante un'ampia fase di abbassamento generale del suo tono, mai durante una fase di elevazione generale del tono. Anche ciò avvie-

Digitized by Google

ne quasi esclusivamente sotto l'influenza di alcuni veleni (stricnina, etc.).

Ma le « oscillazioni del tono », se non regolarizzarsi molto, possono però apparire con maggiore evidenza, e in qualche caso esagerarsi, per effetto dell'azione di altri veleni (atropina, etc.) fatti agire in dosi piccolissime. Esagerandosi, le « oscillazioni del tono » ricordano più da vicino quelle atriali, pur essendo poco regolari.

Io voglio particolarmente insistere sopra questo fenomeno della regolarizzazione del ritmo (delle contrazioni e delle « oscillazioni del tono »), perché esso potrebbe condurci ad intendere la genesi dei ritmi regolari e specialmente del ritmo cardiaco.

Noi abbiamo visto potersi trasformare un ritmo irregolare in un ritmo regolarissimo, per opera di agenti esteriori, sopratutto chimici. Noi, d'altra parte, non possiamo pensare seriamente che una differenza fondamentale esista nella composizione chimica della sostanza muscolare d'una cellula così detta liscia, o meglio striata solo longitudinalmente, e quella di una cellula cardiaca; pure vediamo che la messa in libertà delle energie vive interne ha luogo in una forma irregolare nel primo caso, regolarissima nel secondo.

Ora l'estrinsecazione dell'energia meccanica non è che l'espressione di intime modificazioni molecolari della sostanza vivente; onde noi siamo anche costretti e pensare che là dove v'ha un moto ritmico regolare deve anche avvenire un regolare ritmico avvicendarsi di modificazioni chimiche profonde.

Il regolare succedersi d'un movimento in una cellula vivente è dunque l'espressione d'un regolare succedersi di integrazioni e disintegrazioni chimiche in seno alla sua sostanza, donde si sprigionano le forze vive; e ciò probabilmente dipende dalla natura chimica della medesima.

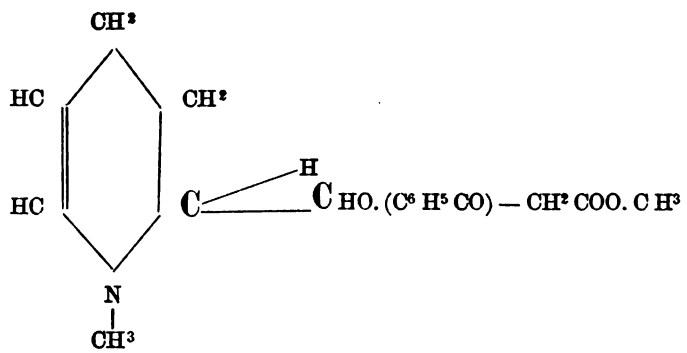
Noi non sappiamo quali modificazioni induca nella sostanza muscolare quella piccola quantità di cocaina che facciamo agire sul preparato esofageo, e ci contentiamo di dire che le piccole dosi di questo alcaloide eccitano i protoplasmi viventi (Albertoni). Ma realmente, poichè da molte ricerche consimili resulta, che parecchi altri alcaloidi (caffeina, teobromina, etc.) contraggono delle vere, più o meno stabili, combinazioni chimiche con parti del protoplasma cellulare[1] (Löw, Overton, etc.), possiamo anche ammettere che la sostanza muscolare, in seguito all'azione della cocaina, sia divenuta una sostanza funzionalmente, e verisimilmente anche chimicamente, analoga a quella che nella cellula miocardica genera il moto ritmico regolare. La differenza fra le due sostanze sarà piccolissima e forse

---

[1] Ved. in seguito, la III^a Parte di questa memoria.

Digitized by Google

sarà dovuta, più che ad altro, a una aggregazione degli atomi e dei gruppi atomici elementari alquanto modificata, ma duratura, poichè, come vedremo, basta fare agire una sola volta la cocaina sul segmento muscolare liscio esofageo, perchè questo presenti fino alla sua morte, per molte ore, un ritmo motorio regolare. Vedremo che anche dopo l'azione di altri veleni, se la capacità funzionale del preparato è abbastanza ben conservata, la cocaina produce pur sempre il suo effetto. Ciò vuol dire che la combinazione di questo alcaloide, la cui formola di costituzione



fa vedere due atomi di C (stampati in lettere più grosse) asimmetrici, ciò che spiega l'influenza che esso esercita sulla luce polarizzata; che la sua combinazione, dico, è relativamente stabile, avviene con facilità e forse prevale sopra altre combinazioni più labili.

Pure, la piccola modificazione che possiamo imaginare essersi verificata nella sostanza muscolare vivente, sembra sufficiente a trasformare il movimento chimico profondo d'integrazione e di disintegrazione, in guisa tale che queste due fasi del metabolismo si succedano in tempi eguali e con eguale intensità.

Se, dunque, noi possiamo ammettere ciò, potremo anche spingerci oltre con le nostre induzioni, e pensare che il ritmo regolare, di quelle strutture anatomiche che lo presentano, siasi venuto sviluppando filogeneticamente da ritmi irregolari e confusi, per via d'intime modificazioni della struttura chimica della sostanza vivente, dovute a continui adattamenti funzionali dell'organo o del tessuto. Così dai ritmi apparentemente incongrui dei pseudopodi e dei filamenti protoplasmici di organismi unicellulari, dai ritmi irregolari dei prolungamenti del corpo d'un leucocito, passiamo ai ritmi regolarissimi delle ciglia vibratili di cellule fisse epiteliali o di protozoi liberamente nuotanti; dai ritmi irregolari degli organi fatti di cellule muscolari ci eleviamo al ritmo regolarissimo dei vari segmenti cardiaci.

Digitized by Google

E, forse, se noi potessimo giungere col nostro sguardo ad osservare i primissimi moti del rudimento del cuore in un embrione, li troveremmo anche incomposti e irregolari, come tali si trovano essere quelli dell'organo centrale della circolazione di alcuni bassi invertebrati. Voglio dire che, forse, possiamo ammettere oltre a uno sviluppo filogenetico anche uno sviluppo ontogenetico del ritmo regolare.

In verità, noi crediamo che un ritmo motorio regolare, quasi pendolare, esiga sempre un meccanismo di smorzamento, sia che questo consista in resistenze esteriori, sia che provenga da condizioni interne dello stesso meccanismo motore. Quale sia il meccanismo di smorzamento del moto ritmico del cuore, noi non sappiamo; ma vogliamo supporre che esso sia interno, proprio della sostanza vivente che genera il moto, e che anzi risieda in una particolar struttura chimica della medesima.

Ora noi vediamo che alcuni veleni, combinandosi coi corpi costituenti la sostanza vivente, determinano una regolarizzazione del moto ritmico. Sono dunque verisimilmente essi che stabiliscono nella cellula muscolare il meccanismo di smorzamento; e possiamo pensare ch'essi raggiungano quest'effetto scemando di poco l'irritabilità propria del protoplasma, vale a dire introducendo delle resistenze alla facile disintegrazione automatica della sostanza vivente. Il meccanismo di smorzamento opera inibendo che la forza viva nel sistema motore diventi libera prima che l'accumulo delle energie tensive abbia raggiunto un certo grado, anzi un grado massimo, e i gradi massimi non potranno esser raggiunti, date le stesse condizioni, che in tempi eguali. Le contrazioni cardiache sono regolarmente ritmiche, ma sono anche massimali. Le contrazioni che compariscono nel muscolo liscio esofageo in séguito all'azione della cocaina sono regolarmente ritmiche, ma sono meno frequenti e probabilmente massimali, certamente più alte, più ampie di prima. Mentre prima una disintegrazione della sostanza vivente poteva aver luogo in qualunque momento delle fasi del suo metabolismo, ora, divenuta meno irritabile, forse perchè, l'introduzione del gruppo alcaloidico nella sua molecola ha diminuito la forza viva interna degli atomi che la costituiscono, essa non inizia il suo movimento catabolico che quando ha raggiunto un grado molto superiore, forse massimo, d'integrazione; onde la regolarità del ritmo.

Possiamo noi dire che la sostanza cardiaca abbia raggiunto la regolarità del suo ritmo per un processo analogo, vale a dire per essersi introdotte delle resistenze nel sistema atomico delle sue molecole, resistenze che hanno alquanto scemato la responsività sua e la tendenza a un troppo rapido movimento disintegrativo? Forse, sì; poichè, secondo Danilewski, bisogna ammettere una vera evo-

Digitized by Google

luzione filogenetica della molecola proteica, nel senso di una progressiva complessità. Egli anzi ha potuto dimostrare che le proteine di alcuni infimi microrganismi sono prive di qualche gruppo atomico, che troviamo in vece in proteine superiori, più differenziate.

Noi giungiamo dunque alla conclusione che una regolarità di moto ritmico, nei protoplasmi viventi, è forse raggiunta mediante una diminuzione della loro tendenza disintegrativa, ossia della loro irritabilità.

Queste mie considerazioni collimano con le osservazioni fatte dal Prof. Fano sul centro respiratorio, sul centro deambulatorio bulbare e sul cuore embrionale, dalle quali anche si può trarre la conclusione che le proprietà automatiche si svolgono tanto più regolarmente quanto meno accentuata è la capacità dell'organo funzionante di reagire a stimoli esteriori.

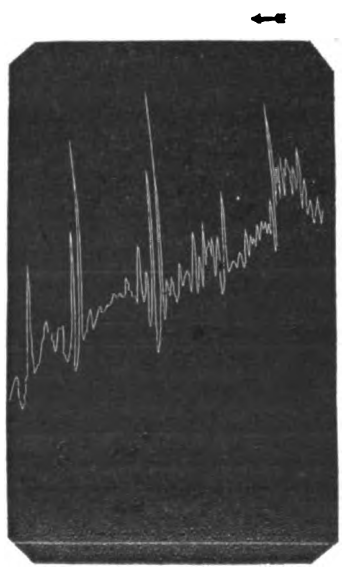


Fig. 6. — Muscolo circolare esofageo di *Bufo vulgaris*. Ritmo periodico nel principio della funzione motoria del preparato. 2 centim. di tracciato corrisp. a 1 ora. Temp.ª: 14°, 5 C.

c) Una forma di ritmo non frequente è quella del ***ritmo periodico*** quella cioè in cui le contrazioni ritmiche formano dei gruppi separati, rarissimamente da intervalli di completo riposo, ma quasi sempre da contrazioni o meno frequenti o, più spesso, molto piccole. Una bellissima forma periodica osservai (ved. sopra) in un preparato, nel periodo terminale della sua attività, mentre passava in rigidità agonica; ma non è nemmeno rara in sull'inizio o lungo il decorso della funzione motoria.

Digitized by Google

Questo ritmo periodico ricorda naturalmente le forme analoghe osservate durante il decorso della funzione cardiaca, e più frequentemente nel periodo d'esaurimento del cuore adulto (Luciani) o embrionale (Fano, Bottazzi). Con ciò non voglio dire che la causa del fenomeno sia la stessa.

d) Un ritmo periodico è anche in sostanza il *ritmo alterno*, quello cioè in cui a una contrazione più alta ne succede una più bassa, e così di seguito, sia che le contrazioni più piccole raggiungano il livello sopra cui sono inscritte quelle più ampie, sia che le prime siano oltrepassate dalle seconde, tanto superiormente quanto inferiormente.

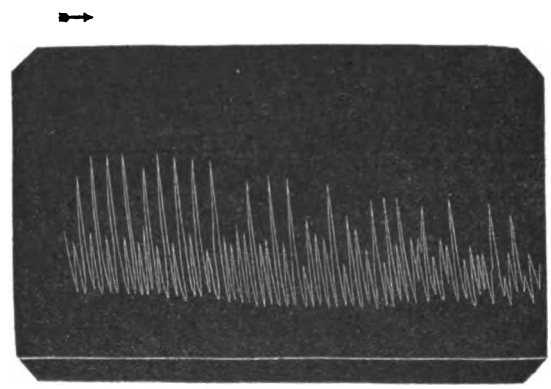


Fig. 7. — Muscolo longitud. esofageo di *Bufo vulgaris*. Contrazioni alternatamente alte e basse. 2 centim. di tracciato corrisp. a 1 ora. Temp.ª: 15° C.

Un fatto degno di nota è che quando si verificano questi ritmi speciali, ora accennati, le contrazioni del preparato, se non sono regolarissime, assumono però quasi sempre complessivamente un certo carattere di regolarità che altrimenti non hanno.

L'esistenza, la possibile comparsa di questi ritmi speciali avvicina la funzione motoria del tessuto muscolare esofageo a quella del cuore, per quanto riguarda la sua ritmicità, e forse anche per quanto si riferisce alle cause intime di essa. Oramai si conviene generalmente nell'ammettere che la causa del ritmo del cuore non risiede nei suoi apparati gangliari, qualunque sia la funzione di questi e l'influenza ch'essi possano esercitare sul ritmo cardiaco; nè nella proprietà del miocardio di presentare un periodo refrattario; nè nella proprietà di trasformare uno stimolo continuo in un'eccitazione ritmica della propria sostanza etc.; ma, molto probabilmente, essa risiede nell'insorgere di stimoli fisiologici originariamente ritmici in uno speciale segmento del tubo cardiale, dotato di alto potere automatico (Engelmann), stimoli ritmici che, a

Digitized by Google

loro volta, sarebbero l'espressione del ritmico e regolare succedersi delle rivoluzioni metaboliche proprie dell'organo, e in maniera tale che la fase anabolica di ciascuna rivoluzione sia la causa della fase catabolica della medesima, e questa la causa della fase anabolica della rivoluzione successiva, come in una delle così dette reazioni cicliche.[1]

Ora, basta ammettere che al tessuto di cellule muscolari manchi solo la regolarità del succedersi delle singole rivoluzioni metaboliche, e delle fasi di ciascuna di esse, per avere il suo ritmo di forma irregolare, pur rimanendo identiche le cause di esso.

7. AUTOMATICITÀ DEL RITMO DEI MUSCOLI LISCI DELL' ESOFAGO.

Io non voglio qui dilungarmi molto a discutere se la funzione motoria da me descritta sia automatica o no.

De Varigny suppone che le contrazioni da lui osservate nell' ingluvie dell' *Eledone moschata* non siano propriamente spontanee, ma dovute allo stimolo continuo esercitato nell' interno dell' organo dal liquido di cui era ripieno.

Mi sembra che quest' opinione sia poco sostenibile, specialmente per organi, come l'esofago, lo stomaco, il cuore, etc. che anche *in situ* compiono movimenti spontanei.

Del resto io mi son potuto convincere che la trazione esercitata dalla leva può solamente modificare la forma e la frequenza delle contrazioni. Quando io toglievo il peso di circa 4 gr. che sopraccaricava la leva scrivente, o lo riducevo a 2-1 gr., le contrazioni diventavano più basse e più allungate in senso orizzontale, e il ritmo diminuiva considerevolmente di frequenza, mentre il preparato si accorciava alquanto. Quest' ultimo fatto appunto dimostra ch' esso ordinariamente trovavasi in un certo grado di distensione passiva.

Anche pesi superiori a 4 gr. alteravano il ritmo, distendendo eccessivamente il muscolo e diminuendo l'altezza delle singole contrazioni.

Ho fatto poi un'altra esperienza, alla quale del resto non annetto gran valore dimostrativo per la mia tesi. Una volta, introdussi uno dei soliti preparati esofagei nella camera umida e lasciai ch' esso registrasse per un certo tempo le sue contrazioni ritmiche.

---

[1] Ved. Bottazzi, *Sulla ritmicità del moto del cuore e sulle sue cause.* – *Lo Sperimentale,* 1897, fasc. III; e Fano e Bottazzi, Articolo « *Cuore* », nel *Dictionnaire de Physiologie di Richet,* in corso di pubblicazione.

Digitized by Google

Quindi feci agire sopra di esso una piccola dose di solfato di atropina. Naturalmente, seguì un abbassamento del tono, ma tanto forte che il braccio corto della leva (di primo genere), cui era applicato il filo che sottendeva il muscolo, giunse a toccare la branca orizzontale del sostegno della leva, in guisa che il muscolo, contraendosi, non poteva mettere in movimento la penna che a un certo periodo della sua fase di contrazione, quando cioè aveva raggiunto un accorciamento tale da distaccare l'estremità del braccio corto della leva dalla branca orizzontale del sostegno. Ciò non ostante le contrazioni ritmiche continuarono per lungo tempo.

In simili condizioni, dunque, la forza viva generatrice della contrazione si sviluppava ritmicamente nel muscolo in un momento in cui su questo non agiva alcuna trazione, e la contrazione procedeva per un certo tempo senza spostare la leva, ch'era appoggiata al sostegno: non si può dunque proprio dire che almeno queste contrazioni fossero provocate dallo stimolo meccanico esercitato dalla trazione della leva. Per giudicare quanta parte delle singole contrazioni si compieva indipendentemente dal peso della leva e senza compiere alcun lavoro, basta osservare in quella figura la lunghezza del tratto perfettamente orizzontale interposto fra due elevazioni successive e confrontare quelle altezze di contrazione con le altezze delle contrazioni registrate nel tracciato successivo: queste sono di circa il doppio più alte (Ved. Fig. 1 della Tav. II).

Per il Sertoli non esiste alcun dubbio che i movimenti da lui osservati nel muscolo retrattore della verga, tenuto *in situ* o estirpato, siano automatici. Ma è bene riferire le parole dell'Autore, testualmente. Il preparato muscolare, introdotto nella camera umida, — egli dice — « exécute après un certain temps une série de contractions, en se raccourcissant et en s'allongeant, sans que l'on puisse constater aucune cause; par conséquent ces mouvements sont bien spontanés ». Questi movimenti duravano per molte ore, per giorni intieri, e avevano dei caratteri molto simili a quelli da me osservati nel muscolo esofageo, a giudicare dalla descrizione, priva di tracciati, che ne dà quell'osservatore.

Ma un'altra questione molto importante, sulla quale giustamente ha insistito il Sertoli, è che « ces mouvements ne sont pas produits par l'influence d'exitations nerveuses provenant de groupes ganglionnaires périphériques ».

Infatti le osservazioni microscopiche, dice l'Autore, « ne m'ont pas fait découvrir, entre les faisceaux musculaires et dans le tissu conjonctif environnant, aucun ganglion nerveux, dont l'action ne serait du rest que fort incertaine ».

Il Sertoli ha poi il merito di aver accennato alla somiglianza di questi fenomeni motori con quelli dei movimenti amiboidi. Gli stessi

Digitized by Google

movimenti spontanei presenta il muscolo lasciato *in situ* (p. e. nel cane).

Per sostenere l'indipendenza dei movimenti che presenta il mio preparato esofageo dagli elementi nervosi, io certamente non posso invocare un fatto simile a quello utilizzato dal Sertoli per il muscolo retrattore, o dall'Engelmann per alcuni tratti dell'uretere e per il segmento automatico dell'estremità cardiaca dei grossi vasi venosi che sboccano negli atri, vale a dire l'assenza di cellule gangliari; chè anzi le tonache esofagee sono gremite di gangli e di plessi nervosi.

Anche il fatto che il preparato esofageo embrionale presenta vivaci movimenti ritmici già al 16° giorno d'incubazione non è assolutamente dimostrativo, poichè coloro, i quali dove vedono una cellula nervosa non possono fare a meno di attribuirle la causa della motilità dell'organo, potrebbero facilmente obbiettare che l'esofago dell'embrione di pollo a quell'epoca dello sviluppo è già riccamente innervato.

A me rimangono dunque solamente le prove che ho potuto trarre (e sono molte) dallo studio dei veleni sul preparato esofageo; e, se qualche cosa vale, anche la straordinaria durata (34-48 ore e più) della funzione ritmica.[1]

Quando io vedo preparati muscolari esofagei, sottoposti all'azione ripetuta di abbondanti quantità di cocaina, di morfina, di atropina, continuare a contrarsi per ore ed ore, presentando solamente delle modificazioni del ritmo specifiche per ciascun veleno, e che stanno ad indicare l'azione diretta di questo sulla sostanza muscolare; quando io vedo quei preparati non arrestarsi per dosi anche forti di veleni aventi un'azione da tutti riconosciuta come potente sugli elementi nervosi centrali o periferici, o arrestarsi dopo un certo tempo sotto l'influenza di dosi assolutamente eccessive, che ucciderebbero qualsiasi cellula vivente, per non tornare più mai a contrarsi, per quanto a lungo li si tenga in osservazione; allora, mi sembra di avere il diritto di affermare che i movimenti ritmici sono indipendenti dagli elementi nervosi, ch'essi sono miogeni, e che si arrestano solamente quando sono uccise le stesse cellule muscolari.

Stabilito ciò, l'automaticità dei movimenti ritmici ne rimane quasi implicitamente dimostrata. Se essi fossero dovuti a stimoli esteriori, dovrebbero essere più vivaci in principio, subito dopo che il muscolo ha subito stimoli d'ogni natura: meccanici, termici, chimici. In vece tutti questi stimoli agiscono, in principio, inibendo

---

[1] Da altre ricerche che presentemente sto facendo, nella Stazione zoologica di Napoli, sopra preparati muscolari lisci di invertebrati marini, spero di poter trarre altre prove dell'indipendenza del moto ritmico dei medesimi dagli elementi nervosi.

Digitized by Google

la funzione ritmica, e provocando nel muscolo uno stato di contrattura, che solo gradatamente e dopo un tempo relativamente lungo si viene risolvendo. Quando l'azione di questi stimoli è cessata, e il muscolo s'è disteso; quando esso non è più in alcun modo sottoposto ad influenze esteriori, cominciano le contrazioni ritmiche, per non cessare che con la morte del muscolo.

La lieve trazione esercitata dalla leva scrivente, le deboli elevazioni della temperatura nella camera umida (fino a 17°–19° C), i deboli stimoli chimici (irrorazione con qualche goccia di soluzione di NaCl contenente tracce di sali di Ca), possono bensì favorire la comparsa e aumentare l'energia delle contrazioni ritmiche, ma non essere la causa efficiente d'un moto ritmico ininterrotto, che dura per ore e giorni intieri, che resiste anzi ad influenze esteriori di natura meccanica, termica, chimica.

Oramai dobbiamo generalmente ammettere che l'automaticità è una funzione del protoplasma, e che negli elementi istologici molto evoluti essa è legata alla parte meno differenziata di essi. Così negli elementi muscolari, essa è in ragione diretta della quantità di sarcoplasma in essi contenuta.[1] Non possiamo dunque essere maravigliati di vedere così fortemente accentuata l'automaticità nelle cellule muscolari liscie, in cui il sarcoplasma prevale di molto sulla sostanza anisotropa, analogamente a quanto si osserva nelle strutture embrionali, in generale, in confronto di quelle adulte (cuore embrionale), e negli organismi unicellulari.

8. LA CURVA DELLA CONTRAZIONE AUTOMATICA.

Registrando i movimenti del nostro preparato esofageo ad una velocità conveniente del cilindro, si ottengono ampie curve di contrazioni automatiche, di cui possono studiarsi i caratteri fondamentali.

Già nella mia memoria precedente, io feci una descrizione particolareggiata della curva di contrazione provocata da uno stimolo elettrico in una striscia esofagea di pulcino, o di uccello adulto o di embrione di pollo, e dissi ch'essa somiglia intieramente a quella ottenuta dal Sertoli dal muscolo retrattore della verga. Aggiunsi che le curve delle contrazioni provocate non differiscono essenzial-

---

[1] Ved. il mio lavoro cit. « *The oscillations of the auricular tonus in the batrachian heart with a theory on the function of sarcoplasma in muscular tissues* ». *Journ. of Physiol.*, XXI, 1897, dove ho raccolto parecchi fatti a sostegno di quest'ipotesi.

Digitized by Google

mente da quelle delle contrazioni automatiche, se non in ciò, che queste ultime sono sempre più piccole e non sono mai massimali.

Lo stesso debbo dire per il muscolo esofageo dei batraci, se paragono le più ampie contrazioni automatiche con altre ottenute mediante stimoli chimici molto forti.

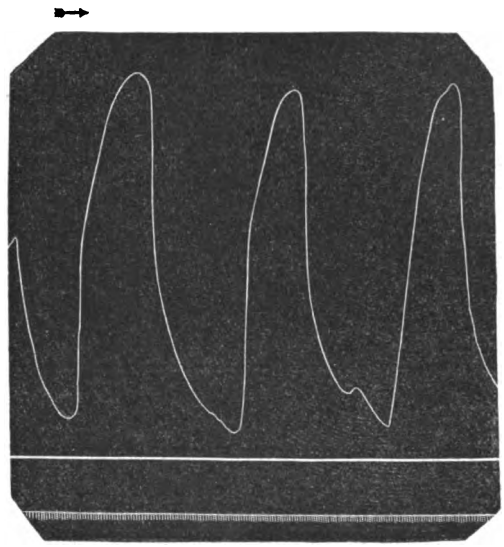


Fig. 8. — Musc. longit. esof. di *Bufo vulgaris*. Singole contrazioni regolari automatiche. Tempo : 2.'' Temp.ª 24° C.

Se non che, è impossibile parlare della curva di contrazione automatica, allo stesso modo come si parla di quella della contrazione provocata, poichè essa è straordinariamente variabile di forma, d'ampiezza, di durata.

In generale, si può descriverla con le stesse parole di Legros e Onimus: « l'ascension, c'est-à-dire la contraction, est brusque, puis la ligne redescend en donnant une ligne plus ou moins oblique; le sommet de la ligne est en général arrondi; quelque fois on observe un plateau ou une grande ligne courbe ». « L'état de repos — aggiungono altrove quegli osservatori — qui sépare les contractions peut être nul, c'est-à-dire qu'après une ascension et une descente il y a de nouveau ascension immédiate ». Altre volte la fase espansoria si continua in una lunga linea di riposo assoluto, che può presentarsi anche interrotta da piccolissime contrazioni, le quali rendono difficilissimo l'apprezzamento del momento preciso in cui una contrazione cessa e l'altra comincia. Ciò avviene più frequentemente dopo contrazioni insolitamente forti; e già Legros e Onimus avevano notato che « lorsque les muscles lisses ont accompli quelque grand travail on ressent un accablement spécial, une sorte de fatigue de la vie organique ».

Digitized by Google

Legros e Onimus affermarono che « les mouvements propres à l'intestin sont de trois sortes: 1. le mouvement péristaltique, qui est le mouvement normal; 2. le mouvement antipéristaltique (eccezionale); 3. la contracture ». Ora, lasciando da parte la contrattura, come quella che è un fenomeno contrattorio generale, potrebbe credersi

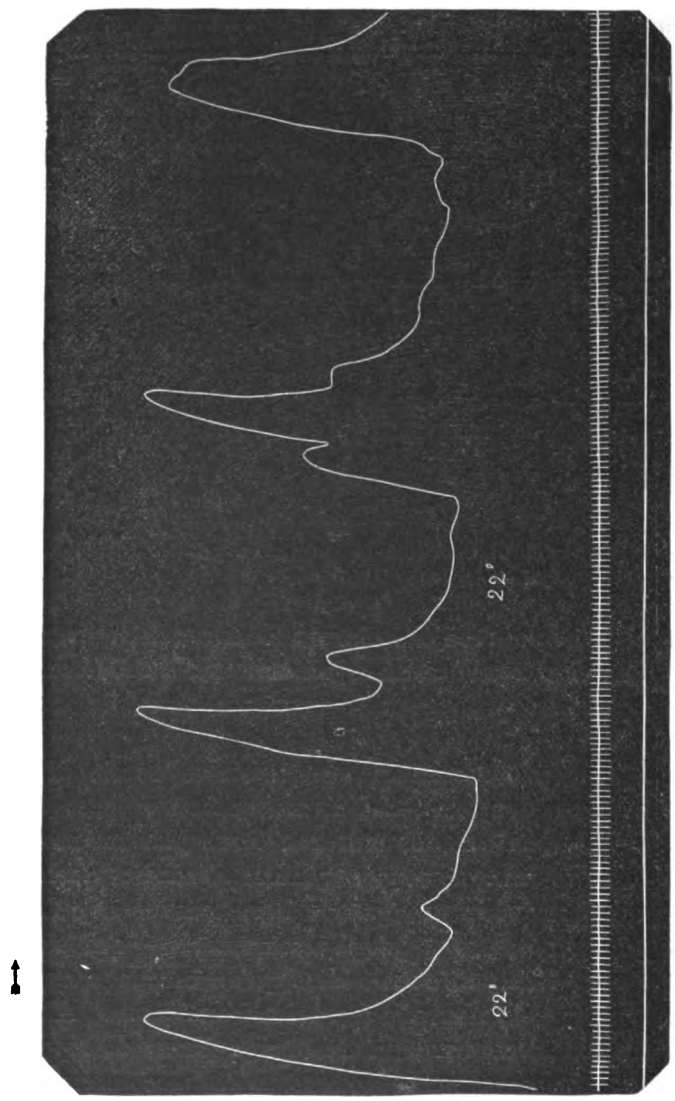


Fig. 9. — Muscolo longit. esofageo. Varie forme di contrazioni automatiche. Tempo: 10″. Temp.ª 18° C.

che nel nostro preparato le contrazioni ritmiche fossero di forma peristaltica, considerando che tali son quelle dell'organo intiero in condizioni normali. Basta però pensare un momento alla natura del movimento peristaltico e gettare uno sguardo sui tracciati di questa memoria, per escludere tale possibilità, almeno per il massimo

Digitized by Google

numero dei casi. Basta ricordare che, secondo gli studi di Mosso e Ranvier, la peristalsi esofagea è d'altra natura di quella intestinale, e non dimenticare che nel nostro caso si tratta di movimenti non d'un organo cavo tubulare, ma di *un muscolo liscio piatto*, e che i movimenti da noi registrati hanno la più grande analogia con quelli descritti dal Sertoli nel muscolo retrattore della verga, per convincersi che essi sono delle contrazioni semplici automatiche aventi la più profonda analogia con quelle del segmento automatico del cuore, dalle quali differiscono unicamente per l'irregolarità del loro ritmo e per la minor loro frequenza.

L'osservazione diretta del preparato, inoltre, non fa mai sospettare che un tratto si trovi in fase contrattoria mentre un altro tratto si trova in riposo: la contrazione è uniforme, non insorge in un punto per propagarsi ai punti rimanenti, non progredisce da un'estremità all'altra, ma si fa in tutto intiero il muscolo simultaneamente, come se esso resultasse di un'unica cellula muscolare di grandi dimensioni.

Del resto le forme più regolari del ritmo non lasciano sospettare che le contrazioni non avvengano contemporaneamente in tutto il muscolo; e quanto alle forme irregolari, abbiamo detto ch'esse son dovute principalmente all'insorgere di contrazioni nuove sulla curva di altre.

9. FREQUENZA DEL RITMO E DURATA DELLE SINGOLE CONTRAZIONI.

La frequenza delle contrazioni principalmente dipende dalla temperatura, cui il muscolo è esposto, e dall'ampiezza loro. Alla temperatura ordinaria della stanza di lavoro (14°-15° C), e quando il muscolo compie contrazioni non eccessivamente ampie, se ne contano in media 31-34 in 1 ora, vale a dire ciascuna contrazione impiega poco meno di 2 minuti primi. Contrazioni più frequenti (40-45 all'ora) e meno frequenti (9-11 all'ora), si osservano più raramente alla stessa temperatura, risp. quando esse sono o eccessivamente piccole o eccessivamente grandi. Anche le misurazioni fatte sopra tracciati registrati a grande velocità del cilindro hanno dato lo stesso resultato: vale a dire una durata media di 100-120 secondi per ogni contrazione completa.

La durata delle singole fasi di una contrazione completa è anche molto variabile. Generalmente, però, la fase espansoria è più lunga della fase contrattoria. Ma mentre la durata di questa sta entro certi limiti ristretti, vale a dire è approssimativamente co-

Digitized by Google

stante, la durata della fase espansoria non può essere espressa con una sola cifra, potendo presentare variazioni enormi.

Variabile è anche l'inclinazione di quel tratto della porzione ascendente della curva che sta fra l'inizio di questa e il momento in cui comincia la sua massima accelerazione; quel tratto, che esprime il tempo che impiega l'energia chimica a trasformarsi in forza muscolare, è piuttosto lungo, e dalle misure fatte su quelle curve in cui esso si presenta netto, resulta in media di circa 8"-10". Vi sono dei casi, però, in cui questo tempo si riduce di molto, e la porzione ascendente della curva miografica par che s'impianti verticalmente sull'ascissa.

10. DIFFERENZE FUNZIONALI FRA LE CELLULE MUSCOLARI LONGITUDINALI E CIRCOLARI.

Nel mio lavoro sull'esofago dell'embrione di pollo, io accennai ad alcune differenze esistenti fra la funzione delle cellule disposte in strati longitudinali e quelle circolari. Io osservai:

a) che le contrazioni ritmiche dello strato circolare si succedono con una frequenza minore di quella propria delle cellule longitudinali;

b) ch'esse sono corrispondentemente più ampie ed hanno una durata maggiore;

c) ch'esse hanno una fase d'energia crescente più lunga e un apice meno aguzzo, tanto da somigliare più a un altipiano sistolico;

d) che sono, in generale, più toniche;

e) che anche il tempo latente è maggiore nelle cellule circolari che nelle longitudinali.

Dalle ricerche ora fatte sul preparato esofageo degli anfibi ho avuto risultati che, in generale, confermano le prime quattro proposizioni. Per quanto riguarda l'andamento della funzione ritmica, si osserva costantemente che le cellule circolari hanno un ritmo più lento. La maggiore ampiezza delle singole contrazioni, però, dipende evidentemente dalla maggior lunghezza del preparato muscolare. Infatti, mentre la striscia esofagea longitudinale col tempo si distende poco, l'anello esofageo, ossia il preparato circolare, da prima breve, gradatamente si distende molto, fino a raggiungere il doppio e anche più della lunghezza primitiva. Per ora, io non sono in grado di dire se questo fatto dipende da una minore elasticità degli strati longitudinali, ossia da una maggiore distensibilità degli strati circolari, o se v'influiscono i tessuti connettivo ed elastico dell'esofago.

Digitized by Google

Tuttavia, la durata della sopravvivenza e l'energia della funzione motoria non presentano differenze degne di nota nei due preparati.

Per quanto si riferisce, poi, all'effetto degli stimoli esterni, chimici e termici, si osserva costantemente che la contrattura del muscolo circolare è più duratura, e in generale ch'esso ha, a parità di condizioni, una maggior tendenza alla contrazione tonica, alla contrattura.

Troveremo spesso, nella terza parte di questa memoria, che in seguito all'azione p. e. di forti dosi di ergotina, o dell'elleboreina, digitalina, etc. l'elevazione del tono dura nel muscolo circolare per delle ore intere, mentre il muscolo longitudinale dopo una contrazione tonica molto meno lunga, tosto si distende.

Così che si potrebbe anche affermare che fra le cellule longitudinali e le cellule circolari dell'esofago degli anfibi (come, del resto, anche di quello degli embrioni di pollo) esistono differenze funzionali che ricordano quelle osservate fra le fibre striate dei muscoli chiari o bianchi e quelle dei muscoli torbidi o rossi.

Ricerche istologiche potrebbero mettere in chiaro se tali differenze funzionali siano dovute a un maggior contenuto di sarcoplasma nelle cellule del muscolo circolare.

11. RAPPORTI FUNZIONALI FRA LE « OSCILLAZIONI DEL TONO » E LE CONTRAZIONI RITMICHE ELEMENTARI.

Uno dei fenomeni che costantemente si osserva nei tracciati del muscolo esofageo, sia ch'esso appartenga al *Bufo viridis* o *vulgaris* o al pulcino o all'embrione di pollo, è che, quando le « oscillazioni del tono » sono bene manifeste, le contrazioni ritmiche elementari più energiche si presentano sempre nel tratto più alto, vale a dire nella fase contrattoria, dell'oscillazione del tono, mentre nella fase espansoria esse, a seconda dei casi, o sono molto ridotte o scompariscono quasi intieramente.

Questo fatto, già sopra accennato, e sul quale richiamai l'attenzione anche nella mia precedente memoria « *Sullo sviluppo embrionale etc.* » merita una speciale considerazione, perchè ci rivela in parte i rapporti reciproci di eccitabilità che passano fra il sarcoplasma e la sostanza anisotropa formata in fibrille muscolari elementari.

Evidentemente alla fase contrattoria dell'oscillazione tonica corrisponde un movimento chimico prevalentemente disintegrativo in seno alla parte sarcoplasmatica della cellula muscolare, secondo la

Digitized by Google

nostra ipotesi. È chiaro, dunque, che a questa fase debba corrispondere la funzione più energica delle fibrille muscolari primitive, poichè lo stato d'eccitazione massimale del sarcoplasma si comunica allora alla sostanza birefrangente, e i prodotti catabolici dell'attività funzionale del primo possono servire da stimoli per la seconda.

Per contro, noi vediamo che nel periodo in cui il sarcoplasma trovasi in uno stato di prevalente anabolismo, in stato di riposo, la funzione della sostanza anisotropa vivente è meno energica.

Noi possiamo dunque da queste osservazioni dedurre:

a) che la fase contrattoria e la fase espansoria di ciascuna oscillazione del tono corrispondono rispettivamente a periodi di prevalente catabolismo e anabolismo;

b) che lo stato d'eccitazione veramente automatica si stabilisce primitivamente nel sarcoplasma, mentre l'eccitazione della sostanza anisotropa è secondaria, provocata, indotta, direi quasi, dalla prima;

c) e finalmente, che alla varia intensità dell'eccitazione in seno al sarcoplasma, la sostanza anisotropa risponde con contrazioni variamente energiche.

Se si osserva un tracciato cardiaco, in cui la funzione ritmica sia divenuta periodica, non si può non rimanere colpiti dal fatto che ad ogni arresto il tono cardiale si abbassa e ad ogni ripresa si eleva.

Lo stesso fatto ho osservato anch'io nei numerosi tracciati della funzione automatica dei muscoli lisci, che io posseggo. Qui anzi, essendo assai poco frequente che si verifichi un completo arresto della funzione ritmica, si osserva che ogni abbassamento del tono medio normale è accompagnato da una diminuzione in altezza delle contrazioni elementari, ed ogni elevazione da un aumento d'energia di esse. Naturalmente, noi non abbiamo bisogno di dire com'è che talora scompariscono le contrazioni ritmiche sulla cima di una forte e lunga contrattura d'un muscolo liscio, e perchè le contrazioni ritmiche aumentano d'ampiezza e d'altezza durante quell'abbassarsi del tono del preparato muscolare, che corrisponde al risolversi d'uno stato di contrattura.

Ora questi fenomeni sono della stessa natura di quelli segnalati prima, e credo debbano trovar la loro spiegazione nei rapporti che, in ordine all'automatismo e all'eccitabilità, corrono fra sarcoplasma e fibrille primitive.

Digitized by Google

12. CONSIDERAZIONI GENERALI

Dalle ricerche da me fatte l'anno passato sugli embrioni di pollo e da queste sui batraci resultano le seguenti considerazioni riguardanti la fisiologia generale del tessuto muscolare liscio:

1. Le cellule muscolari liscie sono dotate di automatismo e di ritmicità, proprietà finora attribuita quasi esclusivamente, a un sì alto grado, agli elementi muscolari del cuore.

2. Queste proprietà si osservano tanto nel tessuto embrionale, quanto nel tessuto di animali adulti (batraci e uccelli) e, molto probabilmente, in un caso come nell'altro, sono affatto indipendenti da ogni influenza nervosa, almeno per quanto riguarda il loro determinismo.

3. Le dette proprietà sono però molto meno sviluppate, per regolarità, intensità e durata, nelle cellule muscolari che nelle cellule miocardiche; anzi può ritenersi che l'automatismo e la ritmicità degli elementi cardiaci rappresentino una speciale differenziazione delle stesse proprietà che si riscontrano, in forma quasi rudimentale, nelle cellule muscolari liscie. Abbiamo, in altre parole, qui un bell'esempio dell'evoluzione di una funzione motoria ritmica.

4. Il fenomeno descritto dal Prof. Fano col nome di « oscillazioni del tono », negli atri del cuore dell'*Emys europaea*, è un fenomeno generale comune alle cellule muscolari liscie e miocardiche, e, molto probabilmente, esso è l'espressione d'una funzione motoria del sarcoplasma di questi elementi muscolari meno differenziati.

5. Avendo potuto ottenere artificialmente dal nostro preparato esofageo dei ritmi regolari ed altri somiglianti molto da vicino a quelli che si ottengono dal cuore, abbiamo espresso l'opinione che l'irregolarità ordinaria del ritmo del tessuto muscolare liscio costituisce solo una differenza secondaria dalla funzione miocardica, e che essa sia dovuta all'irregolare succedersi delle rivoluzioni metaboliche nell'interno della sua sostanza vivente.

Il regolarsi del ritmo trofico sarebbe la causa della regolarità del ritmo motorio miocardico.

Tale regolarizzazione del ritmo trofico si può artificialmente raggiungere mediante l'azione della cocaina, nel tessuto muscolare liscio dell'esofago; è probabilmente una conseguenza di speciale differenziazione chimico-fisiologica della sostanza vivente, nel cuore. Ma nell'un caso come nell'altro, essa è probabilmente conseguenza d'una diminuzione dell'irritabilità della sostanza muscolare, causata dal-

Digitized by Google

l'introduzione di nuovi gruppi atomici nelle sue molecole, in cui operano come meccanismi di smorzamento.

6. Finalmente abbiamo osservato fra il muscolo longitudinale e quello circolare dell'esofago differenze funzionali tali (nel secondo: minor frequenza del ritmo, maggiore ampiezza delle singole contrazioni, maggior distensibilità, forma più tonica della contrazione, maggior durata del tempo latente, maggior tendenza alla contrattura) da giustificare l'affermazione che le cellule longitudinali si comportano analogamente alle fibre dei muscoli striati bianchi e le cellule circolari analogamente alle fibre striate dei muscoli rossi.

Digitized by Google

PARTE SECONDA

—

INFLUENZA DELLA TEMPERATURA SUL TESSUTO MUSCOLARE LISCIO[1]

Contenuto:

1. Notizie bibliografiche. — 2. Metodo. — 3. Stimoli termici. — 4. Temperatura *optimum*. 5. " Rigidità da caldo " e " rigidità da freddo ". — 6. Influenza del calore sul muscolo liscio in vario modo avvelenato.

1. NOTIZIE BIBLIOGRAFICHE

Tutti sanno quanto i muscoli lisci siano sensibili alle variazioni di temperatura, ragione per cui furono detti *termosistaltici*. Esperienze intorno all'influenza della temperatura, o degli stimoli termici su preparati muscolari isolati dall'organismo fecero Samkowy, Legros e Onimus, de-Varigny, Sertoli, etc.

Il primo[2] studiò la vescica della rana, del coniglio, del gatto, lo sfintere pupillare, e il muscolo retto-coccigeo del coniglio.

Egli trovò:

« 1. Dass lebende glatte Muskulatur des Frosches sich ausdehnt lei Erwärmung, sich contrahirt bei Abkühlung.

2. Dass todte glatte Muskulatur sich denselben Einflüssen gegenüber indifferent verhält ».

Notevole è poi quest'altra osservazione di Samkowy: « Wird — egli dice — die Erwärmung der glatten Muskulatur von Warmblütern bis auf 30°-32°-37° C getrieben, und auf derselben Höhe einige Zeit hindurch erhalten, so erschlaffen di contrahirten Muskeln allmählich, im Gegensatz zu den quergestreiften, welche todtenstarr werden ».

---

[1] Ved. i tracciati della Tav. II.

[2] *Pflüger's Arch.*, Bd. IX, p. 339-402, 1874.

Digitized by Google

Sembra dunque, a giudicare dalle parole di Samkowy, che i muscoli lisci dei vertebrati omotermi non presentino una « Wärmestarre ».

Legros e Onimus[1] osservarono che i muscoli lisci di tratti intestinali isolati di mammiferi cessano di funzionare e muoiono a 45° C; mentre un calore moderato facilita le contrazioni.

Il freddo invece, secondo gli stessi autori, *determina la contrattura, abolendo le contrazioni fisiologiche.* Ma se, « tant que dure le refroidissement, il y a contracture, puis la réaction s'opère, et l'on observe alors l'exagération des contractions ».[2]

Più interessanti sono le osservazioni fatte da Sertoli[3] sul « muscolo retrattore della verga ». Egli trovò che « ce muscle modérément chargé, reste allongé si la température du milieu ambient est basse (2°-5° C) et si elle est élevée dans les limites physiologiques (35°-37° C) », e che « toutes les fois qu'on change la température du milieu ambient, en le rechauffant s'il est froid, en le refroidissant s'il est chaud, on observe une contraction du muscle lisse. On a ce résultat aussi bien lorsque l'oscillation thermique est brusque que lorsqu'elle se fait lentement. *Dans le premier cas la contraction est rapide, dans le second très-lente* ».

« Lorsque le muscle est très-excitable, le raccourcissement produit par un chauffage lent de la chambre humide, commence aux environs de 12° et atteint son maximum a 18° ou 20°; après il s'allonge de nouveau. Si l'excitabilité du muscle est diminuée, alors le maximum de contraction ne s'observe qu'a 30° C et plus ». Sertoli ha poi osservato che la contrazione che si produce per un cambiamento di temperatura è più grande di quella prodotta da forti eccitazioni elettriche; che l'eccitabilità termica dura nel muscolo più a lungo dell'eccitabilità elettrica, e che la curva d'una contrazione provocata da uno stimolo termico non differisce molto da quella d'una contrazione provocata da una stimolazione elettrica.

Relativamente all'influenza della temperatura sui movimenti spontanei del « muscolo retrattore della verga », Sertoli notò che questi movimenti si osservano nel muscolo estirpato solo quando esso si trova in un ambiente caldo, da 20° a 37° C; altre volte non si presentarono nemmeno a questa temperatura.

L'"ingluvie" dell'Eledone, ripieno di acqua a 30° C secondo de Varigny si contrae rapidamente, irregolarmente, *incompletamente.*

---

[1] *De la contraction des muscles de la vie végétative. - Journ. de l'An. et de la Phys.*, Année VI, p. 413-436, 1869.

[2] Legros e Onimus, *Rech. exp. sur les mouvements de l'intestin. - Journ. de l'An. et de la Phys.*, An. VI, p. 37-66 e 163-196, 1869.

[3] *Arch. ital. de Biologie*, Tom. III, p. 78-94, 1883.

Digitized by Google

Intanto le contrazioni assumono dei caratteri particolari: esse sono più frequenti e più ampie; inoltre esse sono perfettamente isolate le une dalle altre, e separate da intervalli di riposo assoluto.

2. METODO

Nel nostro preparato noi abbiamo da studiare oltre all'influenza della temperatura, come stimolo termico, anche la sua influenza sulla funzione motoria automatica e sul ritmo, riserbando ad una prossima pubblicazione lo studio dell'influenza della temperatura sopra l'eccitabilità del muscolo esofageo.

Non ho bisogno di ripetere quanto ho detto nella I^a parte intorno al metodo da me seguito in queste ricerche. Riscaldavo la camera umida per mezzo di una piccola fiamma disposta sotto un'appendice metallica della medesima, che comunicava con lo spazio circolare ripieno d'acqua interposto fra i due cilindri di vetro. Per raffreddare il preparato, situato dentro il cilindro interno, riempivo lo stesso spazio o di acqua fredda, o di pezzettini di ghiaccio, o di un miscuglio frigorifero di ghiaccio e sale di cucina, a seconda degli abbassamenti di temperatura più o meno forti che volevo ottenere.

3. STIMOLI TERMICI

Poche esperienze ho fatto sugli stimoli termici, poichè resultati molto chiari intorno a ciò non mancano: essi concordano sempre con quelli citati di Samkowy e di Sertoli.

Per stimolare termicamente il preparato esofageo, mentre esso registrava la sua funzione ritmica, facevo cadere sopra di esso poche gocce di soluzione 0,75 % di NaCl riscaldata o raffreddata a una data temperatura.

Temperature estreme (40°-42° C e 10°-8° C) agiscono producendo degli accorciamenti enormi massimali del muscolo, e lo stato di estremo accorciamento è raggiunto più rapidamente con le temperature alte che con quelle basse. Segue un periodo di contrattura più o meno lungo, dopo il quale il muscolo si distende novamente. A seconda dell'intensità e durata dello stimolo termico, la funzione ritmica segue non disturbata il suo andamento, dopo il rilassamento del muscolo, o questo per un certo tempo si arresta.

Alla contrattura da caldo segue sempre un periodo in cui il tono del muscolo discende sotto l'ascissa; ciò non segue alla contrattura da freddo.

Digitized by Google

Temperature anche inferiori a 40°-42° C, agiscono come violenti stimoli contrattori, purchè la temperatura cui da qualche tempo si trovava esposto il muscolo sia alquanto inferiore a quella dell'agente stimolante. In altre parole, quando si parla di stimolazioni termiche sopra muscoli lisci, l'indicazione della temperatura che serve da stimolo non ha alcun valore se non si sa anche la temperatura cui era esposto il muscolo al momento in cui si fece agire lo stimolo termico.

Una data temperatura, fatta agire repentinamente sopra un muscolo liscio, agisce sempre come stimolo contrattorio purchè sia diversa, superiore (entro certi limiti) o inferiore alla temperatura propria del muscolo. Al di sotto e al di sopra delle temperature estreme che provocano la rigidità da caldo e da freddo non è la temperatura assoluta ma la temperatura relativa quella che può avere un'azione stimolante.

L'influenza delle temperature medie, discretamente elevate, ma tali da non agire come stimoli repentini termici, va studiata più utilmente mediante il riscaldamento progressivo, più o meno lento, dell'aria della camera umida; e lo stesso dicasi dell'influenza di temperature molto elevate o molto basse sul decorso e l'energia della funzione motoria automatica.

Molti dei resultati che ottenni sul muscolo esofageo embrionale sono stati pienamente confermati da queste mie ricerche nel muscolo esofageo del rospo adulto.

4. TEMPERATURA *OPTIMUM*

Per il muscolo embrionale, trovai che, perchè il tracciato abbia un decorso parallelo all'ascissa, conviene tenerlo a una temperatura costante di 33°-34° C; a temperature superiori, il preparato muscolare si distende progressivamente fino a raggiungere il massimo di lunghezza.

Lo stesso ha luogo per l'esofago di rospo. La *temperatura optimum qui è di 23°-24° C*, come mi è resultato da numerose esperienze. Ma mentre nel muscolo di embrione di pollo, quando la temperatura si eleva le contrazioni ritmiche diventano più frequenti e meno ampie, e quando la temperatura si abbassa (a 32°-31° C) esse diminuiscono in frequenza aumentando, si direbbe proporzionalmente, in ampiezza; nel muscolo dell'animale pecilotermo la temperatura relativamente elevata di 23°-24° produce un aumento di frequenza e d'energia delle contrazioni ritmiche.

Ma l'energia e la frequenza possono ancora aumentare a temperature superiori, come vedremo; così che dicendo che la tempe-

Digitized by Google

ratura di 23°-24° C è la temperatura *optimum* del muscolo liscio di rospo, io intendo dire che a quella temperatura il muscolo può funzionare per lungo tempo non solo senza distendersi, ma anche senza affaticarsi, pur contraendosi con energia e discreta frequenza. È dunque un *optimum minimum*.

La temperatura *optimum maximum*, invece, varia non solamente nei singoli preparati, ma è diversa a seconda che si considera la frequenza o l'energia delle contrazioni ritmiche.

Un aumento dell'altezza delle contrazioni si osserva fino alla temperatura di 27°-30° C; a questo punto esse sono veramente massimali; ma, poco dopo, il muscolo presenta tutti i segni dell'esaurimento.

La massima frequenza si verifica a temperature anche superiori 32°-36° C; ma queste contrazioni frequentissime sono anche molto ridotte in altezza ed ampiezza; esse precedono sempre l'arresto del muscolo.

Inoltre a questa temperatura estrema, se il muscolo ha subìto l'azione di piccolissima dose di cocaina, continua sempre a contrarsi con un ritmo regolarissimo; ma se non ha subìto l'azione di quel veleno, le sue contrazioni ritmiche si presentano anche più irregolari di quelle che compieva a temperature più basse; si osserva, in questo caso, fra i 30° e i 36° C, una specie di *delirium* del muscolo, che ricorda il *delirium cordis*.

In vece le temperature medie (19°-25° C) esercitano frequentemente una influenza regolarizzatrice sul ritmo, specialmente dopo che hanno agito sul muscolo da qualche tempo. Le singole contrazioni diventano ben distinte fra loro, hanno minor tendenza a sovrapporsi, possono presentarsi separate da brevi fasi di riposo.

5. RIGIDITÀ DA CALDO E DA FREDDO

Se si riscalda lentamente un preparato muscolare esofageo longitudinale o circolare, oltre all'aumento nella frequenza delle contrazioni, possono osservarsi i seguenti fenomeni nella successione in cui sono qui indicati:

a) Fra i 18° e 24°-25° C si osserva un aumento nell'altezza delle contrazioni. Queste possono conservarsi così alte anche a temperature superiori; ma di solito a 27°-29° C cominciano a diminuire in proporzione dell'aumentata loro frequenza.

b) Mentre fino alla temperatura di 24°-25° C, il tono del muscolo non si modifica notevolmente, a temperature superiori può

Digitized by Google

avvenire o che esso si abbassi progressivamente fino a che lo permetta la distensibilità del preparato, o che esso si elevi.

c) Nel secondo caso, l'elevazione del tono comincia a 28°-29° C, decorre secondo una curva molto ampia a convessità superiore, raggiunge il suo massimo a 35°-37° C, e poi comincia a scemare. Lungo questo tratto del tracciato, che presenta tutti i caratteri della rigidità da caldo le contrazioni elementari vanno man mano diminuendo d'altezza ed aumentando straordinariamente di frequenza. In generale, il principio dell'abbassamento del tono segna anche la cessazione delle contrazioni ritmiche; infatti il tratto discendente dell'ampia curva della rigidità da caldo è per lo più rappresentato da una linea semplice, o al più solamente in sul principio frastagliàto da piccole dentellature.

d) Se il riscaldamento non è andato oltre i 36°-37° C, e se a questo succede un graduale raffreddamento del muscolo sino alla temperatura di 15°-16° C, dopo un tempo variabile da due a più ore, ricompariscono le contrazioni elementari, da prima deboli e lente, per poi divenire forti come quelle normali.

e) Se invece il riscaldamento è portato oltre (a 42°-43° C), si può esser sicuri che difficilmente il muscolo riprenderà a contrarsi con l'energia primitiva. A 45°,5 C, essendo da molto tempo cessate le contrazioni automatiche, il muscolo comincia a subire un nuovo irrigidimento, che raggiunge il suo massimo a 47° C. Questo accorciamento, da non confondersi col primo, è solo veramente mortale, e, poichè la temperatura a cui si verifica corrisponde alla temperatura di coagulazione del paramiosinogeno, può chiamarsi "*rigidità di coagulazione*".

Strano è il fatto che la curva registrata dalla penna durante quest'irrigidimento mortale del muscolo somiglia perfettamente a quella di una sua lenta contrazione *intra vitam*. Questo dato grafico starebbe, perciò, in sostegno dell'ipotesi che avvicina il fenomeno fisiologico della contrazione muscolare a quello fisico-chimico della coagulazione.

Poche altre osservazioni mi restano ancora a fare, sull'azione del calore.

Mi preme innanzi tutto di richiamare l'attenzione sul fatto che spesso il tipo della curva di contrazione automatica si modifica entro i limiti termici della rigidità da caldo. Mentre di solito il tempo occupato dalla porzione apicale della curva è minore di quello che costituisce la fase di riposo del muscolo, durante la rigidità da caldo le curve di contrazione appariscono come rovesciate; vale a dire il muscolo rimane contratto per un tempo relativamente lungo, onde l'apice s'arrotonda di molto, mentre la fase di riposo, separante una contrazione dall'altra, è quasi abolita, e la linea discen-

Digitized by Google

dente di una curva con quella ascendente della curva successiva si riuniscono inferiormente ad angolo acuto. L'elevazione tonica del muscolo *in toto*, ch'è, secondo il mio modo di vedere, un effetto della contrattura del sarcoplasma, si riflette, dunque, anche sopra ogni contrazione semplice.

Un altro fatto degno di nota è quello che si osserva nella Fig. 4 della Tav. II, e che dimostra il progressivo esaurimento cui va incontro il muscolo riscaldato a temperature relativamente alte. Quel tracciato infatti presenta, dalla temperatura di 30° C in su, una specie di ritmo periodico irregolare; in cui fra due contrazioni più alte si vedono insorgere due o più contrazioni nane; più tardi anche le prime diminuiscono d'altezza, finchè si equiparano con le seconde. Prima che il riscaldamento raggiungesse i 29° C, però, le contrazioni erano tutte egualmente energiche ed equidistanti.

Degno di nota è finalmente il modo come si ripristina il tono del preparato muscolare dopo un riscaldamento non successivo. Spessissimo esso si ristabilisce, aumentando in forma d'una scala ascendente. Sul margine d'ogni gradino, in un caso, si vedeva una coppia di contrazioni piccolissime, che preludevano al ritorno delle contrazioni normali.

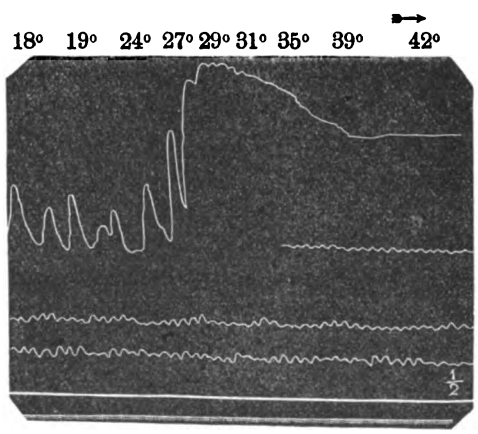


Fig. 10. — Muscolo esofageo di *Bufo viridis*. Strato longitudinale. Tempo 2". (Nel tracciato superiore si vede l'azione della temperatura rapidamente aumentata. I due tracciati inferiori rappresentano la funzione del preparato dopo 24 e 36 ore.)

Se, però, il riscaldamento, invece di essere lento e progressivo, è rapido, esso agisce piuttosto come potente stimolo, anche se colpisce il muscolo sospeso nella camera umida: l'accorciamento ha luogo quasi subitamente, il muscolo passa in uno stato di contrattura, e sulla curva di questa si vedono piccole dentellature *finchè il termometro non segni 35°–36° C, che sembra essere la temperatura costante, alla quale ogni moto ritmico automatico cessa* (Fig. 10).

Digitized by Google

Nella rigidità da freddo si verificano fenomeni in gran parte analoghi; e sono:

a) A una certa temperatura (circa 13°-12° C), il muscolo comincia ad accorciarsi e a descrivere un' ampia curva tonica, che raggiunge il suo massimo a 0°-2° C, per poi abbassarsi, anche se il raffreddamento è portato oltre, a temperature inferiori.

b) Ma una differenza fondamentale fra la rigidità da freddo e la rigidità da caldo consiste in ciò che, mentre in questa le contrazioni elementari non cessano che quando la contrattura ha raggiunto il suo massimo, e magari talora se ne vede anche sul principio del tratto discendente della curva, nella prima esse cessano già al principio dell' elevazione tonica e se ne vedono ancora solo poche divenute lente e basse fino ai 10°-9° C, mentre tutta la rimanente porzione della curva è rappresentata da una semplice linea continua.

Osservando i corrispondenti tracciati tornano alla memoria le parole di Engelmann riguardanti le amebe: « Sinkt die Temperatur allmählich bis zum Minimum, so erlöschen die spontanen Bewegungen, nachdem sie zuvor immer langsamer geworden sind. Dabei tritt gewöhnlich eine Vereinfachung der Form ein, indem etwa vorhandene Ausläufer oder Verzweigungen sich langsam zurückbilden und neue nicht mehr entwickelt werden ». Il contrario ha luogo, anche nelle amebe, quando la temperatura si eleva: i loro movimenti spontanei diventano sempre più vivaci e frequenti, finchè raggiunta la temperatura della rigidità da caldo gli pseudopodi vengono retratti, e il corpo delle amebe diventa globoso.

Nel caso nostro, però, mentre il calore eccita tanto il sarcoplasma (contrattura) quanto la sostanza anisotropa (contrazioni elementari), il freddo eccita solamente il primo (contrattura) e deprime rapidamente la seconda.

Ma oltre a questo fatto, che concorre a dimostrare l' indipendenza fra le due sostanze e le due funzioni, merita d' esser notato che nè Samkowy, nè Legros e Onimus osservarono una rigidità da calore nei muscoli lisci dei mammiferi. Legros e Onimus aggiungono, che essi cessano di contrarsi e muoiono a 45° C, ma non sembra che la morte del muscolo sia preceduta da un' elevazione del tono. Io stesso riscaldai il muscolo esofageo dell' embrione di pollo del 18°-20° giorno d' incubazione a 41°-42° C, senza mai osservare altro che una progressiva diminuzione del tono. Ma non potrei dire come si comporta quell' organo in uno stadio molto inferiore dello sviluppo. Tutti invece sono concordi nell' ammettere una rigidità da freddo nei muscoli lisci degli animali a sangue caldo.

Digitized by Google

Per quanto riguarda il cuore, l'attenzione degli osservatori fu rivolta più spesso alle modificazioni del suo ritmo che a quelle del suo tono. Il riscaldamento progressivo provoca un'abolizione delle oscillazioni del tono negli atri dell' *Emys europaea* (Fano) e un abbassamento progressivo del medesimo, mai una vera rigidità da caldo; mentre io ho potuto ripetutamente osservare che il freddo agisce sopra di essi come sopra il muscolo liscio esofageo.

Plateau nel cuore dei crostacei e Pickering nel cuore embrionale di pollo osservarono che le temperature un po' alte indeboliscono il ritmo diminuendo l'altezza delle sistoli, mentre le diastoli diventano imperfette; e in alcuni casi l'arresto del cuore embrionale soprariscaldato avvenne in sistole. Secondo Preyer, però, il cuore embrionale non presenta una rigidità da caldo; ed anche Pickering lascia indecisa la questione se abbia luogo « una fusione tetanica dei battiti cardiaci dell'embrione sotto l'influenza delle alte temperature », pur ammettendo che l'accorciamento delle sistoli possa spiegarsi come effetto di una « idiomuscular contraction ». Bisogna rammentare che il cuore poi sempre si distende di nuovo, che, in altre parole, l'arresto finale è sempre in diastole, come nel cuore di rana adulta.

Finalmente è noto che negli organismi unicellulari la rigidità da caldo e da freddo si verifica con grande facilità.

In conclusione, si può dire che il tessuto muscolare liscio dei vertebrati pecilotermi, il cuore di alcuni invertebrati e forse anche il cuore embrionale nei primissimi stadî dello sviluppo, oltre agli organismi unicellulari, presentano una vera rigidità da caldo; mentre il tessuto muscolare liscio dei vertebrati superiori e degli embrioni molto avanzati nello sviluppo, gli atri e i ventricoli del cuore di tutti i vertebrati adulti non la presentano, o almeno l'influenza che le temperature alte esercitano sopra di essi si esplica molto più intensamente sopra la loro funzione ritmica che sul tono.

La rigidità da freddo invece è un fenomeno molto più generale.

Sembra dunque che la costituzione e la differenziazione del sarcoplasma debba avere una parte principale nella spiegazione di questa differenza. Noi vediamo infatti che la rigidità da caldo ha luogo là dove il sarcoplasma è meno differenziato filogeneticamente od ontogeneticamente, dove cioè conserva maggiori analogie col citoplasma degli organismi unicellulari.

Ma un altro fatto deve avere gran peso per spiegare la differenza che presentano a questo riguardo gli animali a sangue freddo da quelli a sangue caldo. Poichè noi riteniamo che tanto la rigidità da caldo quanto quella da freddo esprimono la reazione della parte sarcoplasmatica delle cellule muscolari alle temperature

Digitized by Google

esteriori alte e basse, non dovremo durar fatica a intendere come sarcoplasmi adattati a temperature ordinariamente basse (0°–12° C) risentano come stimolo l'influenza di temperature relativamente alte (30°–37° C), mentre temperature anche più alte (40°–42° C) non esercitano alcuna influenza tonica sopra protoplasmi adattati a temperature già alte (38°–39° C).

Noi abbiamo detto sopra che una data temperatura agisce sui tessuti contrattili tanto più intensamente quanto maggiore (entro i limiti fisiologici) è la sua differenza dalla temperatura cui essi sono normalmente esposti.

Ecco perchè la piccola differenza esistente fra la temperatura cui sono ordinariamente esposti i muscoli lisci dei vertebrati a sangue caldo e quella di coagulazione non è sufficiente a indurre, in un sarcoplasma già molto lontano dai citoplasmi meno differenziati, uno stato di contrattura.

Ma un altro fatto merita ancora tutta la nostra attenzione. Nel sarcoplasma degli animali a sangue caldo l'*optimum* di temperatura è molto più vicino, che negli animali a sangue freddo, alla temperatura che può considerarsi come esauriente la sua funzione motrice, e così anche più vicino alla temperatura corrispondente al maximum della rigidità da caldo e al punto di coagulazione del paramiosinogeno. Ora, se si pensa che il calore agisce attivando i processi disintegrativi nei tessuti, e che a temperature molto elevate questi prevalgono sui processi integrativi, i quali in organi isolati già si fanno molto imperfettamente, si comprende come il sarcoplasma già esaurito, o quasi, dall'esposizione a temperature sempre alte, non risponde più a temperature di poco superiori.

Dai fatti e dalle considerazioni che ora ho esposto appare chiaro che, almeno per quanto riguarda le cellule muscolari liscie, la rigidità da caldo e quella da freddo debbano esser considerate come due stati di contrattura, analoga a quella che può provocare uno stimolo meccanico, chimico o elettrico. Perciò io non comprendo come mai Verworn, dopo aver detto che « die Analogie zwischen Kältestarre und Wärmestarre ist vollkommen », affermi che « beide sind Lähmungserscheinungen »,[1] nelle amebe. Ma anche in queste, i due fenomeni si verificano a temperature che non possono alterare lo stato d'aggregazione del citoplasma; anche nelle amebe, come nelle cellule muscolari, allo stato globoso, risp. d'accorciamento, segue lo stato d'espansione, sia che si mantenga la temperatura alla stessa altezza sia che s'abbassi, risp. si elevi; anche nelle amebe, come nelle cellule muscolari, continuando ad elevare la temperatura, si verifica un « irrigidimento da coagulazione »; anche nelle amebe,

[1] *Allgem. Physiologie,* p. 38.

Digitized by Google

come nel muscolo liscio, abbassando la temperatura risp. elevandola, si ripristina la funzione motrice normale. Come dunque si può parlare di una « Lähmungserscheinung? »

Nel nostro caso, possiamo parlare di un arresto della funzione ritmica al maximum della rigidità da caldo per « esaurimento dei materiali disintegrabili », e nella rigidità da freddo, per una progressiva diminuzione e cessazione dei processi catabolici nella sostanza contrattile. Ma i due fenomeni della rigidità da caldo e da freddo sono due stati analoghi di *contrattura*, indotti da due stimolazioni termiche estreme. Ora io credo che anche agli organismi unicellulari possa applicarsi il concetto della « contrattura » nel senso di Tiegel,[1] che io considerai come un fenomeno contrattorio del sarcoplasma, e alla quale Verworn nel suo libro non accenna nemmeno.

La contrattura da freddo si risolve spontaneamente, anche se il raffreddamento persiste, come quella da caldo e come ogni fenomeno analogo, poichè esse corrispondono al tetano dei muscoli striati. Che queste siano due processi attivi, due fenomeni motori, è poi dimostrato dalla differenza che presentano fra loro la curva della rigidità da caldo e la curva della rigidità da freddo. La prima è sempre più breve, più rapida, e corrispondentemente allo stato di prossimo esaurimento cui il muscolo va incontro, meno ampia, talora a pena distinguibile, sempre meno accentuata della seconda, che è più lenta sì, ma molto più alta. Questa differenza è analoga a quella che resulta dall'influenza del caldo e del freddo sopra altri fenomeni di contrazione, e dimostra che anche la rigidità da freddo e la rigidità da caldo del muscolo liscio sono due fenomeni attivi, e propriamente due stati di contrattura.

I continui confronti che io fo fra le proprietà del sarcoplasma e quelle del citoplasma degli organismi inferiori, m'imporrebbero l'obbligo di discutere la questione dello stato globoso delle amebe comune alle condizioni di massima eccitazione e di completo riposo. Ma io non conosco in quale condizione si trova il muscolo liscio esofageo quando è allo stato di assoluto riposo; non credo probabile, in ogni modo, ch'esso si trovi in stato di estremo accorciamento. Inoltre se volessi entrare in tale questione, sarei costretto a toccare l'argomento della contrazione muscolare in rapporto coi fenomeni motori dei protoplasmi indifferenziati, argomento che a Schenk[1] ha dato recentemente occasione di muovere aspra critica alla teoria della contrazione di Verworn e in generale alle sue dottrine sulla fisiologia cellulare. Riserbandomi di tornare sopra questo argomento in modo speciale, dirò ora solamente che convengo pie-

[1] *Pflüger's Arch.*, Bd. XIII, p. 71, 1876.

Digitized by Google

namente con lo Schenk[1] nel credere «dass die Bewegung der Amöbe nicht so einfach ist, wie die Contraction des Muskels, in welchem die sämmtliche physiologische Kräfte in einer bestimmten Richtung und gleichsinnig wirken».

c) Dopo la contrattura da freddo, se il raffreddamento non andò oltre 1°-2° C, le contrazioni non solamente ritornano presto, riscaldando progressivamente e lentamente il preparato, ma ritornano più energiche di prima. Notisi ch'esse ricompariscono quasi costantemente alla temperatura di 15°-16° C, e come appaiono sono già forti; esse non sono mai precedute da un periodo più o meno lungo di contrazioni piccole e lente.

La ragione di questa notevole differenza fra il modo come torna la funzione dopo il raffreddamento e quello come torna dopo il riscaldamento, si comprende subito: il freddo non ha *esaurito*, ma *inibito* le contrazioni elementari, sospendendo la capacità disintegrativa della sostanza vivente.

Ma se il raffreddamento raggiunge gli -8° o -9° C, il muscolo si ghiaccia e muore; il disgelamento e il riscaldamento graduale non bastano a far tornare la funzione spenta.

Un fenomeno molto strano, che ho osservato ripetutamente, è che la rigidità da caldo comincia a una temperatura molto più bassa (19°-20° C) e raggiunge il suo massimo a una temperatura anche relativamente bassa (26° C), quando il muscolo è stato precedentemente sottoposto all'influenza del freddo in modo da indurvi una rigidità da freddo. Alla solita temperatura (15°-16° C), ricompariscono, dopo il raffreddamento, le contrazioni ritmiche, e quindi subito il muscolo rientra in contrattura per effetto del riscaldamento. A dire il vero, io non saprei dare una spiegazione di questo fenomeno.

6. INFLUENZA DEL CALORE SUL MUSCOLO LISCIO IN VARIO MODO AVVELENATO

Pochissime esperienze, e quasi incidentalmente, ho fatto sopra l'influenza che esercita il riscaldamento sui preparati avvelenati con questo o quel veleno, o sull'azione dei veleni sul muscolo riscaldato. Però mi propongo di studiare in seguito quest'argomento in modo speciale. L'importanza di esso consiste in ciò, com'è facile intendere, che noi possediamo nel calore un mezzo sicurissimo di attivare la funzione motrice nel muscolo liscio, sferzandolo quasi,

[1] *Pflüger's Arch.*, Bd. LXVI, p. 241, 1897.

Digitized by Google

ed eccitando le proprietà sue cataboliche assopite, in certo modo, da cause svariate. È questo un mezzo utilissimo per scoprire se, p. e. alcuni arresti funzionali, sono veramente degli arresti dovuti ad esaurimento delle energie accumulate nel tessuto, o degli arresti di natura inibitoria, o finalmente degli stati speciali di inattività da soppresso movimento chimico disintegrativo o soppressa ossidabilità della materia vivente.

Io ho potuto osservare che, in generale, gli arresti della funzione ritmica sono più brevi, quando son provocati da sostanze tossiche fatte agire sul muscolo liscio esofageo già da qualche tempo tenuto alla temperatura *optimum* di 22°-23° C. Specialmente evidente mi risultò questa differenza a proposito del CO, che fatto agire sul muscolo alla temperatura di 14°-15° C produce un arresto che dura anche molto tempo dopo aver rinnovato l'aria nella camera umida, mentre fatto agire sul muscolo scaldato a 25° C produce un arresto di pochi minuti, dopo del quale il ritmo motorio ritorna perfettamente normale.

Ho osservato che il calore affretta il ritorno delle contrazioni ritmiche di un muscolo arrestato mediante gli anestetici; ma in un caso in cui spinsi poi il riscaldamento fino alla temperatura della rigidità da caldo, questa mi si presentò debolissima, in forma d'una debole elevazione sull'ascissa.

Invece la contrattura da caldo si presenta nella sua migliore evidenza dopo che un muscolo ha subìto l'azione della cocaina. Cocaina e riscaldamento, fatti agire insieme, costituiscono lo stimolo più efficace per il tessuto muscolare liscio, e costituiscono il mezzo migliore per regolarizzarne la funzione ritmica.

Come un debole riscaldamento (a 18°-19° C) desta la funzione motrice in quei preparati che, sospesi nella camera umida, insolitamente si mostrano per lungo tempo pigri e incapaci di compiere contrazioni energiche, così esso sveglia quegli altri arrestati da alcuni alcaloidi meno tossici, senza però esercitare alcuna influenza, come si può agevolmente comprendere, sopra i muscoli in cui l'azione del veleno è andata tanto oltre da determinare la disorganizzazione della sostanza vivente.

Digitized by Google

PARTE TERZA

—

AZIONE DI ALCUNE SOSTANZE CHIMICHE E DEI VELENI SUL TESSUTO DI CELLULE MUSCOLARI

Contenuto:

1. Piano delle ricerche. — 2. Metodo. — 3. Notizie bibliografiche. — 4. Intorno al meccanismo dell'azione delle varie sostanze chimiche e dei veleni. — 5. Osservazioni proprie: A. *Sostanze minerali* (H^2O, CO^2, CO, NH^3, sali dei metalli alcalini e delle terre alcalino-terrose, acidi e alcali liberi. Sali dell'acido ossalico. B. *Anestesici* (alcool etilico, etere, cloroformio). Nitrito d'amile. C. *Alcaloidi* (nicotina, coniina, curarina, morfina, codeina, cocaina, atropina, stricnina, pilocarpina, neratrina, fisostigmina). Muscarina. D. *Glicosidi* (digitalina, elleboreina, strofantina). — 6. Classificazione delle sostanze chimiche sperimentate. — 7. La « contrazione iniziale ».

1. PIANO DELLE RICERCHE

Lo scopo mio principale, nell'intraprendere queste ricerche tossicologiche sul tessuto muscolare liscio, è stato non solamente quello d'indagare l'azione diretta che alcuni sali minerali, alcuni gaz deleteri e alcuni alcoloidi e glicosidi esercitano su quel tessuto, ma anche quello di confrontare le modificazioni che ne subisce la funzione automatica da me descritta con quelle ben note che le stesse sostanze inducono sulla funzione cardiaca da una parte e sui protoplasmi indifferenziati dall'altra.

Inoltre, seguendo il concetto della distinzione d'una funzione motrice della sostanza birefrangente dalla funzione motrice propria del sarcoplasma, concetto da me espresso sotto forma d'una « teoria sulla funzione del sarcoplasma »,[1] ho voluto anche studiare come le due funzioni — che potrebbero dirsi: la funzione motrice per eccellenza e la funzione del tono — si comportano verso le differenti sostanze chimiche sperimentate.

Finalmente a me importava moltissimo poter dimostrare che la funzione automatica del tessuto muscolare liscio dell'esofago fosse

---

[1] Loc. cit.

Digitized by Google

di natura miogena, vale a dire indipendente, per quanto riguarda il suo stesso determinismo, dagli apparati gangliari che si trovano fra le tonache esofagee. A questo scopo io mi son servito dell'unico mezzo che potesse darmi qualche garanzia sulla natura di quei movimenti, cioè dei veleni universalmente riconosciuti, non come specifici degli elementi nervosi nel senso ch'esercitino esclusivamente sopra di questi la loro azione, ma come quelli che agiscono prima e più intensamente sopra le cellule nervose.

Io ho avuto in mente, così, di porre in chiaro quale posto debba assegnarsi alla cellula muscolare liscia fra i citoplasmi contrattili, di trovar nuovi fatti che stiano in sostegno della funzione sarcoplasmatica e che illustrino i rapporti di questa con la funzione della sostanza anisotropa, e di stabilire la natura del moto ritmico degli elementi muscolari lisci.

2. METODO

Io non trovai conveniente d'immergere il muscolo nella soluzione della sostanza di cui volevo studiare l'azione, per più ragioni. Innanzi tutto, non conosciamo qual'è la soluzione perfettamente isosmotica per gli elementi muscolari lisci, e poi troppi altri elementi connettivali ed epiteliali contiene il mio preparato, perchè uno stesso liquido possa essere isotonico con tutti. In secondo luogo, vedremo in seguito quale grande influenza esercitino sul muscolo liscio quantità anche piccole di CO^2, anche ammesso uno scarso bisogno di O da parte sua, onde avrei dovuto aereare il liquido, allo scopo principale di eliminare l'CO^2 che vi si veniva accumulando durante la lunga attività del preparato. E finalmente, per quasi tutti i veleni, io mi trovavo nella necessità di saggiarne prima l'intensità d'azione, cominciando dallo sperimentare con dosi piccolissime, ciò che col metodo dell'immersione avrei potuto fare o ricambiando spessissimo il liquido, o aggiungendo sempre nuova quantità di sostanza allo stesso, e agitando perchè la soluzione fosse uniforme, con disturbo, evidentemente, non lieve della funzione automatica del preparato. Preferii dunque di avere a mia disposizione una soluzione madre di ciascuna sostanza, che poi diluivo a piacere, e far cadere, adagio e dolcemente, a goccie la soluzione variamente diluita sul preparato tenuto nella camera umida da una lunga pipetta della capacità di 2 cm^3, divisa in decimi di centimetro cubo.

Per mezzo di striscie di carta bibula, disposte sul piano di sughero, ove era fissato il muscolo, e in prossimità del medesimo, evitavo che la soluzione tossica si accumulasse alla base del pre-

Digitized by Google

parato. Vedremo in seguito che la poca sensibilità dei muscoli lisci per i veleni, specialmente per gli alcaloidi, non esigerà una straordinaria precisione nell' indicazione della quantità di sostanza fatta agire: qui ci troviamo in un campo ben diverso da quello del cuore. Le differenze sono talmente grossolane da saltare agli occhi facilmente.

Chi conosce, poi, le esperienze di Hofmeister[1] sulla velocità di diffusione dell'acqua e delle sostanze in essa disciolte a traverso le membrane colloidi, non potrà dubitare che la penetrazione della soluzione fino agli elementi muscolari, a traverso gli strati connettivali esterni, fosse più che assicurata.

Le sostanze volatili (alcool, etere, cloroformio, ammoniaca, nitrito d'amile) erano aggiunte, in quantità nota, sulle pareti interne della camera umida, in guisa che non venissero a contatto col muscolo altrimenti che in forma di vapori; la camera intanto era tenuta chiusa col coperchio; dopo un certo tempo, tolto questo, si ricambiava l'aria nel suo interno.

I gaz (CO^2, CO) giungevano direttamente dall'apparecchio in cui si sviluppavano o da piccoli gazometri nel fondo della camera umida ben chiusa, mediante un tubo di vetro ricurvo che, per un foro del coperchio, pescava sin giù nel pavimento della camera stessa. Anche qui, dopo l'azione del gaz, si rinnovava l'aria.

In ogni caso, prima di far agire il veleno, si registrava un pezzo di tracciato normale, e si aspettava sempre che il muscolo avesse raggiunto quello stato di media distensione, o più precisamente quello stato di media tonicità, che avrebbe conservato poi se non avessero agito sopra di lui cause esteriori.

La temperatura della camera umida è sempre notata sui tracciati; e quando ne manca l'indicazione, vuol dire che essa era identica alla temperatura della stanza, in cui io lavoravo, cioè di 14°,5-15° C.

3. NOTIZIE BIBLIOGRAFICHE

La massima parte delle esperienze, non molto numerose, fatte sopra l'azione di sostanze tossiche sul tessuto muscolare liscio, si riferiscono agli effetti contrattori o dilatatori sui vasi sanguigni, o sopra organi viscerali, in seguito ad iniezione sottocutanea o intravenosa dei veleni, nell'animale vivente o nell'uomo. Pochissime esperienze sono state fatte sull'azione diretta dei veleni sopra or-

[1] *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, Bd. XXVII, p. 395, 1890.

Digitized by Google

gani muscolari lisci, benchè come tali possano essere considerate una parte di quelle riguardanti l'azione dei miotici e midriatici.

Io non ho bisogno di dire che un'indagine scientifica seria di tossicologica, un'esperienza convincente, è solo quella che può farsi sopra un tessuto o un organo sopravvivente, sottratto alle molteplici influenze indirette e dirette, cui è sottoposto mentre trovasi ancora *in situ*. Per questa ragione, io farei lavoro lungo e noioso se volessi citare tutti i resultati delle ricerche tossicologiche fatte specialmente da clinici e da farmacologi, in cui non è verificata questa condizione: *l'esperimento sul tessuto o almeno sull'organo isolato;* onde molto volentieri me ne astengo.

Il Pellacani, uno dei pochi che s'è occupato con intenzioni serie di ricerche tossicologiche sugli organi muscolari lisci (vescica del cane), dice: « Le ricerche farmacologiche su questi organi sono ridotte a scarse osservazioni sparse nella letteratura, spesso erronee nell'interpretazione, perchè mancanti del precipuo fondamento di esatte dottrine fisiologiche ». Ed io aggiungerei: perchè fatte, comprese quelle dello stesso Pellacani, sopra organi non isolati, e principalmente, poi, perchè le proprietà dell'organo a cellule muscolari non coincidono con le proprietà del tessuto, che ne costituisce solo una parte, e non sempre la parte prevalente. Troppi fattori secondari, che interferiscono con quelli della funzione che si vuole indagare, bisogna sceverare mediante esperienze collaterali o di controllo o di confronto, se pur si giunge a sceverarli, quando si vuole studiare le proprietà funzionali d'un tessuto sottoponendo un organo intiero, per lo più molto complesso, ad esperienze fisiologiche. Questa mi sembra la ragione vera, per cui il tessuto muscolare liscio è stato ed è sempre poco conosciuto e studiato, non ostante la sua straordinaria importanza, quale è dimostrata dalla sua grande diffusione nell'organismo.

4. INTORNO AL MECCANISMO DELL'AZIONE DELLE VARIE SOSTANZE CHIMICHE E DEI VELENI

Io non voglio entrare molto a dentro in ciò che si riferisce alla parte, dirò così, farmacologica dell'azione d'una sostanza chimica; ma le questioni che toccano più da vicino la fisiologia e la chimica fisiologica, quelle cioè che riguardano il meccanismo d'azione, il determinismo degli effetti che una sostanza chimica produce — sia essa un sale minerale, o un alcaloide o un glicoside — è necessario che io pur le prenda in considerazione, prima di passare all'esposizione dei miei resultati.

Digitized by Google

Per quanto riguarda i sali minerali solubili, i loro effetti fisiologici non sono d'indole puramente additiva, e dipendono o dall'azione speciale della base o da quella dell'acido, che entra nella composizione del sale; onde avviene spessissimo che l'azione di uno dei costituenti passi in seconda linea. Così p. e. tutti i sali di potassio agiscono allo stesso modo sui protoplasmi viventi, e lo stesso si verifica per tutti i sali solubili dell'acido ossalico: nel primo caso il costituente acido, nel secondo il costituente basico esercitano sull'effetto complessivo un'influenza relativamente trascurabile. E poichè questa stessa legge non vale per altre proprietà, che non oseremmo chiamare fisiologiche, dei sali, quali: il potere di precipitazione sui colloidi, la pressione osmotica molecolare, il coefficiente di diffusione etc., le quali sono tutte proprietà additive, deve necessariamente ammettersi una differenza fondamentale, finora inesplicata, fra l'azione fisiologica e le proprietà ora ricordate dei sali minerali.

Altrimenti stanno le cose per le combinazioni *simili a sali*, resultanti di sostanze organiche, i cui effetti sono di natura puramente additiva, non soffrendo esse una scissione elettrolitica in seno al liquido in cui si trovano disciolte. Le loro proprietà derivano dall'azione specifica del componente acido e da quella del componente basico, benchè spesso avvenga anche qui che uno dei costituenti abbia un'influenza relativamente trascurabile.

Per le sostanze del primo gruppo — in altre parole per quelle le cui proprietà, quando si trovano in soluzione, debbono essere rappresentate come somme binarie delle proprietà rispettive dei due joni in cui si trovano scisse, — noi non sapremmo indicare il particolar meccanismo d'azione, in una formola generale. Esso è variabile. Cercheremo in seguito di vedere quale possa essere il meccanismo d'azione del jone K; quello dell'acido ossalico consiste probabilmente nella sottrazione del Ca all'elemento morfologico vivente; quello del Ca, del Ba, dello Sr è assolutamente ignoto. Ma, in generale, possiamo dire sin da ora che le sostanze, le quali subiscono una scomposizione elettrolitica, non possono penetrare nelle cellule (almeno in quelle finora studiate: cellule vegetali, globuli rossi del sangue, leucociti, cellule e fibre muscolari, etc.) finchè la loro membrana limitante è integra: questa è impermeabile o pochissimo penetrabile per le dette sostanze. Non si può dunque invocare la penetrazione di esse per via osmotica come causa della loro azione specifica, che talora (sali di K) si verifica anche per dosi minime. Bisognerà per ciò ammettere che, in condizioni normali, le sostanze saline pervengano nell'interno dei protoplasmi in forma di combinazioni con altre sostanze (proteiche), verso cui essi non si dimostrano impermeabili, e che ciascun protoplasma assuma

Digitized by Google

un catione o un anione libero da una soluzione per una speciale attività, di cui ignoriamo assolutamente la natura.

Le sostanze del secondo gruppo (sostanze organiche e in particolar modo alcaloidi), quelle cioè che non subiscono alcuna scissione elettrolitica, penetrano, in generale, liberamente nel protoplasma cellulare, e la permeabilità della membrana cellulare per queste sostanze dipende da certi loro caratteri peculiari, che studieremo subito. Ma se la facile penetrazione di esse nella cellula ci spiega la loro azione tossica, ammettendo, come si può oramai con sicurezza per alcune, ch'esse contraggano delle combinazioni chimiche con alcuni costituenti (proteici) del protoplasma, si rimane sempre nel buio relativamente alla così detta azione elettiva dei veleni. È un fatto che un veleno introdotto nel corpo, agisce in modo speciale sopra gli elementi di questo o quel tessuto e talora sopra speciali gruppi di cellule di uno stesso tessuto. Per spiegare questo fatto si può ammettere: 1° che solo alcune cellule siano permeabili per quella sostanza tossica; 2° che tutte le cellule siano egualmente permeabili, ma secondo la natura speciale delle cellule dei vari tessuti da una parte, e della sostanza tossica dall'altra, in alcune avvengono alterazioni più profonde che in altre, in guisa tale che gli effetti speciali di queste alterazioni dominino il quadro generale dell'azione del tossico. A risolvere tali questioni sono necessarie numerose e pazienti ricerche da parte dei fisiologi e dei farmacologi, poichè solo per questa via si potrebbe giungere a resultati analoghi a quelli ottenuti dal Gryns per molte sostanze saline e organiche, delle quali egli ha trovato che alcune penetrano altre no nei globuli rossi del sangue; e ad altri resultati convincenti.

L'Overton però crede che non basta vedere se un dato corpo penetra o no entro il protoplasma d'una cellula; ma per assicurarsi ch'esso v'è penetrato per un processo puramente osmotico, bisogna dimostrare ch'esso può con la stessa facilità abbandonare la cellula (com'è il caso degli alcaloidi), e che la permeabilità di questa per quel corpo ha luogo anche in assenza di O e durante la sua narcosi fisiologica.

A dire il vero io non saprei dividere questa opinione dell'Overton. Innanzi tutto da alcune ricerche di Janse resulta che alcune sostanze (KNO^3) possono penetrare in certe cellule (della *Spirogyra nitida*) ma non escirne, tanto che egli ha voluto distinguere un'*intra-* e un'*estrapermeabilità*, e dividere le cellule in *intrameabili* ed *estrameabili*. E poi, chi ci assicura che durante la narcosi, o in condizioni d'asfissia, la membrana cellulare non subisca alcuna alterazione fisica, per cui diventi impermeabile per una sostanza dalla quale prima poteva essere attraversata?

Digitized by Google

Abbiamo detto che la capacità d'una sostaza organica disciolta di penetrare nel protoplasma, senza di che non potrebbe esistere una sua azione specifica nutritiva, tossica o medicamentosa, dipende dalla sua costituzione chimica, ossia è una proprietà *costitutiva*, mentre la sua azione specifica è una proprietà *additiva*.

« Unter den Nichtleitern — dice l'Overton — resp. schlechten Leitern zeigte sich...., dass bei organischen Verbindungen nur die Anwesenheit bestimmter Atomgruppen im Molekül für die Aufhebung, resp. Herabsetzung der Fähigkeit der betreffenden Verbindung in den Protoplast einzudringen massgebend ist, während andere Atomgruppen keinen merklichen Einfluss auf die Geschwindigkeit des Eindringens ausüben. Bei den O-haltigen organischen Verbindungen kommt vor allen Dingen die Bidungsweise des O in Betracht.

« Nach der Grösse des verzögernden Einflusses, den sie ausüben, kann man für die wichtigsten der wirksamen Atomgruppen nachstehende Reihenfolge aufstellen:

1. Die Amidosäuregruppe.
2. (Die Karboxylgruppe).
3. Die Säureamidgruppe.
4. Die alkoholische Hydroxylgruppe.
5. Die Aldeydgruppe.

« Sind in einer Verbindung mehrere verzögernde Atomgruppen vorhanden, so nimmt die Grösse der verzögernden Wirkung mit der Anzahl dieser Gruppen in einer raschen geometrischen Progression zu ».

Basta, p. es., un solo gruppo amido-acido in una molecola per impedirne il passaggio nella cellula. Questa infatti è impermeabile per la glicocolla, l'alanina, la leucina, la tirosina, etc. Gli altri gruppi sono meno attivi, ma se coesistono in una molecola, la loro azione ritardante ne rimane esaltata. Così p. es., un solo gruppo idrossilico alcoolico non impedisce la penetrazione, tanto che tutti gli alcooli monovalenti della formola $C^n H^{2n+1}.OH$ penetrano senza difficoltà nelle cellule viventi; ma già due gruppi simili (etilenglicol, propilenglicol, etc.) ritardano notevolmente la penetrazione delle rispettive sostanze; e lo stesso vale per la combinazione di un gruppo idrossilico con uno degli altri quattro. La presenza degli alogeni nelle combinazioni organiche non scema la permeabilità del protoplasma per queste.

Un altro fatto molto interessante, e che dovrebbe sempre esser tenuto presente nelle ricerche tossicologiche, è che l'azione dei sali degli alcaloidi è molto minore di quella degli alcaloidi liberi; anzi i primi agiscono sopratutto perchè nelle loro soluzioni si trovano idroliticamente più o meno scomposti. Basta infatti aggiungere una

Digitized by Google

piccola quantità di acido libero, che arresta la scomposizione idrolitica, perchè cessi l'azione specifica dell'alcaloide.

Abbiamo detto, e vedremo meglio nei singoli casi, che molto probabilmente gli alcaloidi contraggono combinazioni chimiche forse coi costituenti proteici del protoplasma. Ora si può pensare che queste combinazioni si trovino in uno stato di dissociazione, e che la maggiore o minore solubilità e tendenza alla dissociazione di esse, a seconda della natura protoplasmatica delle diverse specie cellulari e della natura dell'alcaloide, sia la causa dell'apparente azione elettiva di cui parlammo sopra.

In tal guisa orientati sopra il meccanismo d'azione, particolarmente degli alcaloidi, che noi crediamo più verisimile, possiamo ora cominciare l'esposizione dei resultati ottenuti dall'azione di varie sostanze chimiche sulle cellule muscolari liscie.

5. OSSERVAZIONI PROPRIE

A. *Sostanze minerali.*

Ho studiato l'azione dell'H^2O, del CO, del CO^2 dell'NH^3, e dei sali di Na e di K, di Ca, di Ba e di Sr. Ho sperimentato inoltre l'azione dei sali dell'acido ossalico, e finalmente quella degli acidi e degli alcali liberi.

a). *Acqua distillata.* Se si irrora un preparato muscolare con un po' d'H^2O (1 cm^3), mentre esso si contrae ritmicamente, si osserva tosto una rapida contrazione aver luogo e il muscolo rimanere fortemente accorciato per lungo tempo. Lavandolo ripetutamente con soluzione 0,75 % di Na Cl, si riesce però a riportarlo allo stato di distensione primitiva. Nella fig. 11 si vede che una seconda irrorazione con H^2O (in *a'*) produce lo stesso effetto, e si vede come il muscolo rimane accorciato per circa 1 ½ ora, distendendosi solo quando in *b'* fu lavato con abbondante quantità di Na Cl.

Dopo la prima irrorazione, le contrazioni ritmiche non scomparvero; ma dopo la seconda furono ridotte a un minimum a pena percettibile. Tuttavia, si può ritenere che, se l'azione dell'H^2O non è troppo intensa o prolungata, in seguito al lavaggio con una soluzione salina, il muscolo si ristabilisce.

Il modo di reagire del nostro preparato all'acqua distillata è identico a quello di un protoplasma nudo; esso è dunque un fenomeno di rigidità da acqua, o « Wasserstarre », come dicono i tedeschi.

Digitized by Google

Questo fenomeno può essere spiegato mediante una forte imbibizione degli elementi morfologici, per cui si accostano alla forma sferica; l'accorciamento totale del muscolo sarebbe l'espressione di

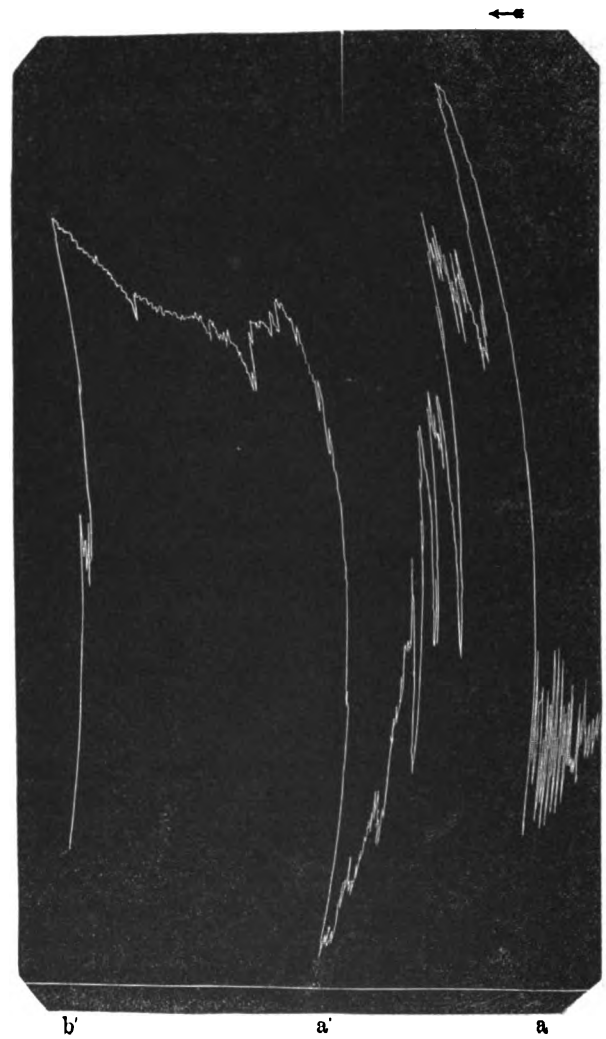


Fig. 11. — Muscolo circolare dell' esofago di *Bufo vulg.* Azione dell' H^2O. Tutte le elevazioni del tono e le contratture son dovute all'azione dell'acqua distillata; tutti gli abbassamenti del tono, ai lavaggi con soluzione 0,75 % di Na Cl. Temp.ª 14°-15° C. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora.

questa modificazione della forma dei singoli elementi muscolari, e sarebbe puramente passivo. Basta infatti lavare con una soluzione salina il medesimo preparato, perchè questa sottragga l'acqua penetrata per osmosi nell'interno della cellula, e il muscolo si distenda, riacquistando la sua forma primitiva allungata.

Digitized by Google

Crediamo che l'effetto operato dall'acqua distillata non possa essere attribuito a quelle che Nägeli[1] chiamò « *proprietà oligodinamiche* » dell'acqua distillata in recipienti metallici, e che son dovute, come Locke[2] in seguito ha anche dimostrato, a quantità infinitamente piccole di sali di metalli pesanti in essa disciolti. Infatti l'acqua di fonte ha un effetto analogo, benchè non così intenso; e poi l'azione di quei sali dei metalli pesanti sulle cellule vegetali (Nägeli, Cramer), sul cuore (Ringer), sui rospi e sul Tubifex rivulorum intieri (Ringer e Sainsbury) etc. ha un effetto paralizzante, distruttivo, mentre quello osservato da me evidentemente dipende dalla penetrazione osmotica dell' H^2O nelle cellule muscolari. Del resto anche gli effetti osservati da Nägeli, Ringer, Locke etc. debbono essere attribuiti in gran parte all'azione fisica dell'acqua distillata.

b). *CO^2 e CO.* Le differenze fra l'azione del CO^2 e del CO sono le seguenti:

1. Mentre il CO^2 provoca una forte e persistente contrattura, che non si risolve se non quando si ricambia l'aria nell'interno della camera umida, il CO arresta man mano le contrazioni ritmiche, rendendole da prima basse e irregolari, e produce un considerevole abbassamento del tono.

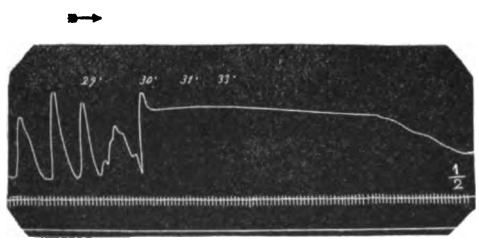


Fig. 12. Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulgaris*. Azione del CO^2 a temperatura piuttosto elevata (le temperature si leggono nella figura, che è stata fotograficamente ridotta della metà). Il gaz comincia ad agire in corrispondenza della fine della 3ª contrazione (di sinistra). Tempo: 10″.

Se si fa agire un miscuglio dei due gaz, l'azione del CO^2 prevale su quella del CO, provocando la contrattura.

2. Gli effetti del CO^2 sono passeggeri; infatti anche dopo un secondo avvelenamento, il muscolo ritorna a funzionare con energia.

---

[1] *Denkschriften d. Schweizer naturforsch. Gesellsch.*, Bd. XXXIII, p. 1, 1893.
[2] *Journ. of Physiol.*, vol. XVIII, p. 319-331, 1895.

Digitized by Google

Invece gli effetti del CO sono più permanenti; è necessario che passino parecchie ore, prima che il muscolo ricominci a contrarsi, se l'avvelenamento non fu troppo intenso e prolungato.

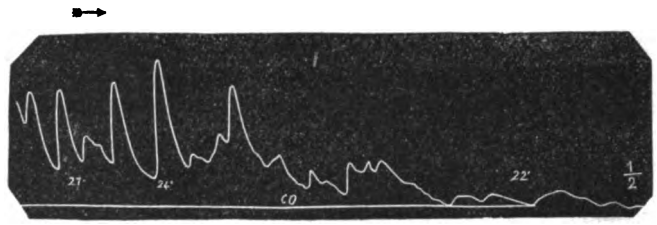


Fig. 13. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulgaris*. Azione del CO. Le temperature si leggono sulla figura, che è stata fotograficamente ridotta della metà. Medesima velocità del cilindro del Baltzar di quella del tracciato precedente.

3. Mentre, dunque l'azione del CO si può spiegare come una conseguenza della diminuzione dei processi d'ossidazione (tale diminuzione provoca sempre, come vedremo in seguito, un abbassamento del tono), l'azione del CO^2 coincide perfettamente con quella degli alcali (ved. in seguito). Non si tratta infatti d'una contrazione iniziale, cui segue tosto una diminuzione del tono, ma di una contrattura permanente, quale si ottiene dopo l'azione del Na^2 CO^3. Ora non è improbabile che il CO^2, per azione di massa, sposti[1] gli altri acidi da composti salini che imbevono il tessuto o che fanno parte integrante della sua trama, formando dei carbonati alcalini.

c). *NH^3*. I vapori di NH^3 sono un veleno potentissimo. Basta aggiungere due o tre gocce d'ammoniaca nella camera umida, perchè il muscolo, dopo aver compiuto una forte contrattura si distenda molto lentamente e muoia, senza che nessun mezzo, nè il lavaggio, nè il riscaldamento, etc. valgano a ristabilirlo in vita.

L'azione spiegata dall'NH^3 somiglia, dunque, nei nostri esperimenti, a quella degli alcali in generale, perchè provoca nel muscolo una contrattura, che solo lentamente poi si risolve. In ciò i nostri resultati collimano con quelli di Ringer sul ventricolo del cuore di rana; mentre Pickering sul cuore embrionale osservò un effetto espansorio delle dosi non troppo piccole di NH^3. Tutti però s'accordano nell'ammettere l'azione fortemente letale di questa sostanza, la quale può solo in parte essere spiegata dalla facile penetrazione nei protoplasmi viventi di essa e dei suoi sali.

---

[1] Gürber. *Sitzungsber. d. Würzburg. phys.-med. Gesellschaft*, 1895, 23 febbr. Köppe. *Pflüger's Arch.*, Bd. LXVII, p. 189-206, 1897.

Digitized by Google

d). *Sali dei metalli alcalini e delle terre alcalino-terrose. Sali dell'acido ossalico.* Di grande interesse è lo studio comparativo dell'azione dei sali di K da una parte e di quelli di Ca, Ba, Sr dall'altra, non che lo studio dell'antagonismo fra essi esistente.

Lasciando da parte il Na Cl, come quello che non esercita alcuna azione specifica di natura chimica sui protoplasmi viventi, onde viene adoperato a preferenza allo scopo di preparare con esso dei liquidi isotonici, degli altri sali si sono occupati in modo speciale fisiologi e farmacologi inglesi.

Non ho bisogno di ricordare le numerose esperienze di Ringer e dei suoi discepoli sul cuore,[1] sulla vitalità e la funzione dei tessuti contrattili del Tubifex rivulorum,[2] dei rospi verdi,[3] dei pesci,[4] sullo sviluppo delle uova di rospo,[5] sulla coagulazione,[6] etc., riguardanti sempre l'azione specifica e antagonistica dei detti sali. Da queste esperienze, come da quelle di L. Brunton e Cash,[7] di Arthus e Pagès,[8] di Pickering,[9] e di molti altri, resulta un antagonismo ben pronunziato fra i sali di K da una parte e i sali di Ca, Sr, Ba dall'altra, non che fra questi ultimi e gli ossalati nei processi di coagulazione (del sangue, del latte, delle proteine) e nel fenomeno della contrazione muscolare e del *rigor mortis.*[10]

Questi antagonismi possono riassumersi nelle seguenti due proposizioni:

a) i sali di potassio favoriscono l'espansione, quelli di calcio, di stronzio e di bario favoriscono invece lo stato di contrazione dei citoplasmi contrattili;

b) i sali di calcio, di stronzio e di bario favoriscono l'irritabilità muscolare e il fenomeno del *rigor mortis*, non che tutti i fenomeni di coagulazione, i sali di potassio, non che i sali dell'acido ossalico, agiscono in senso opposto.

Per quanto riguarda l'azione specifica dei sali di potassio, io debbo innanzi tutto ricordare come Ringer[11] dimostrò che questi riducono gradualmente le contrazioni ventricolari del cuore, finchè esso si arresta in diastole. Più recentemente io[12] però osservai che,

---

[1] *Journ. of Physiol.*, vol. V, p. 353, e vol. XIV, p. 125-130.
[2] *Ibid.*, vol. XVI, p. 1-9.
[3] *Ibid.*, vol. XVII, p. 423-432.
[4] *Ibid.*, vol. VI, p. 154-161.
[5] *Ibid.*, vol. XI, p. 79-84.
[6] *Ibid.*, vol. XIII e XVIII.
[7] L. Brunton, *Pharmacology.*, p. 493.
[8] *Arch. de Physiol.*, 1890, etc.
[9] *Journ. of Physiol.*, vol. XIV.
[10] Howell, *Journ. of Physiol.*, XVI, p. 476. Locke, *Ibid.*, XVII, p. 293, etc.
[11] *The Practioner*, vol. XXVIII, p. 1, 1882.
[12] *Arch. de Physiol.*, 1896, octobre.

Digitized by Google

in seguito all'azione di piccole dose di KCl o di KNO^3 l'arresto, se avviene, è temporaneo, è un arresto espansorio, ed è seguito da un aumento molto considerevole dell'energia delle singole contrazioni; ma può anche non aver luogo l'arresto e osservarsi solo l'effetto eccitante del sale.

Lo stesso fatto ho potuto constatare nei muscoli lisci. Poche gocce d'una soluzione 0,8 % di KCl, dopo aver provocato una forte contrazione iniziale, arrestano quasi intieramente la funzione automatica del preparato esofageo. Ma basta lavare ripetutamente il muscolo con soluzione 0,75 % di NaCl, perchè la funzione ritorni con la stessa o con maggiore energia di prima. L'arresto è sempre espansorio quando il sale di K agisce da solo, può non essere affatto espansorio se la soluzione contiene piccole quantità di sali di Ca. Noi abbiamo dunque ottenuto nel muscolo liscio lo stesso effetto che ottenemmo nel cuore di rospo vuoto di sangue e isolato dall'organismo.

L'antagonismo fra il KCl e il $Ca\ Cl^2$ risulta evidentemente dalla fig. 14. In questa si vede come da prima poche gocce d'una solu-

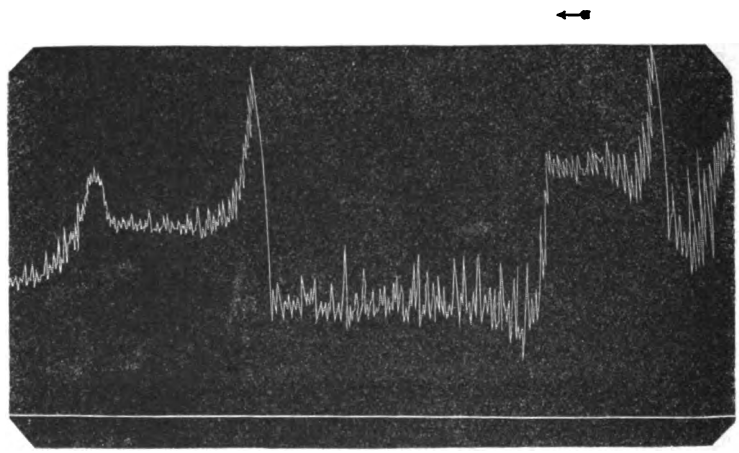


Fig. 14. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo viridis*. Azione antagonistica dei sali di K e di Ca. Tutte le elevazioni del tono son prodotte dall'azione del $Ca\ Cl^2$, tutti gli abbassamenti dall'azione del KCl. Il cilindro fa 1 giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 14°,5–15° C.

zione isotonica di $Ca\ Cl^2$ elevano il tono, senza modificare in modo degno di nota le contrazioni elementari. A un certo punto si fanno cadere sul muscolo poche gocce d'una soluzione isotonica di KCl; tosto il tono si abbassa al di sotto della linea primitiva. Una seconda irrorazione con $Ca\ Cl^2$ produce un effetto simile a quello descritto avanti.

Digitized by Google

Lo stesso fatto si può ripetere più volte sul medesimo muscolo, con risultato identico.

L'effetto contrattorio che esercitano i sali di Ca, di Sr e di Ba è evidentissimo. Sempre si osserva una forte contrazione iniziale,

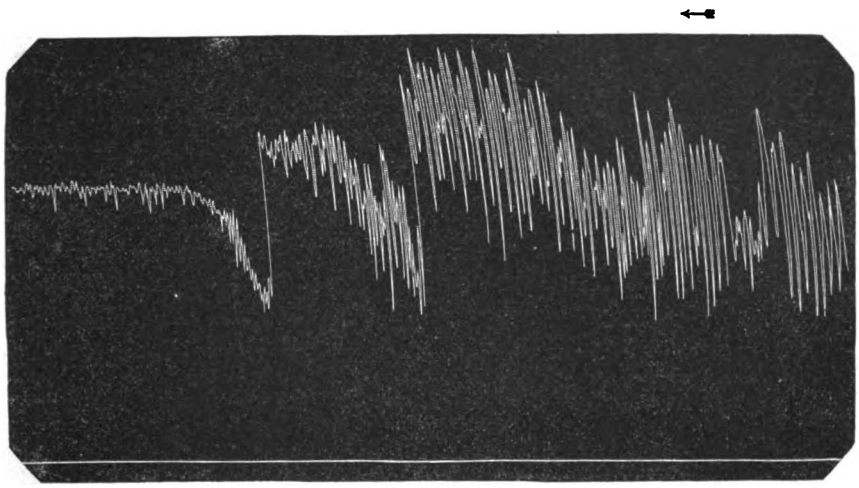


Fig. 15. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo viridis*. Azione del $Ca\,Cl^2$. Gli abbassamenti repentini del tono son dovuti al lavaggio con soluzione di Na Cl. Il cilindro fa un giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª 15° C.

come effetto della prima irrorazione colla soluzione isotonica[1] di nitrato di calcio, o di stronzio, o di bario; quindi il muscolo si distende un poco, ma rimane sempre in uno stato di contrattura, non cessando di contrarsi ritmicamente. Il lavaggio del muscolo con soluzione 0,75 % di Na Cl determina un temporaneo abbassamento del tono; ma tosto il muscolo torna spontaneamente a contratturarsi, rimanendo accorciato fino al suo esaurimento.

Ho voluto poi cercare se esiste qualche differenza fra l'azione contrattoria dei sali di Ca, di Sr e di Ba. Determinando precisamente la quantità di soluzione dei tre sali che facevo agire sopra muscoli che si trovavano in condizioni approssimativamente eguali, ho potuto stabilire che l'azione contrattoria dei sali di bario è più energica di quella dei sali di stronzio, e questa più energica di quella dei sali di Ca. Nello stesso ordine si schiererebbero i sali di queste tre terre alcaline, se si prendesse in considerazione la loro azione tossica. Ora quest'ordine corrisponde al peso atomico dei

[1] Ho adoperato sempre soluzioni aventi una concentrazione corrispondente alla concentrazione trovata isotonica per i globuli rossi del sangue di cane. (H. Köppe).

Digitized by Google

tre elementi[1] che è decrescente nello stesso senso: 137,2 per il Ba, 87,5 per lo Sr e 40 per il Ca. L'intensità maggiore dell'azione dei sali di bario ricorda quella dei sali dei metalli pesanti.

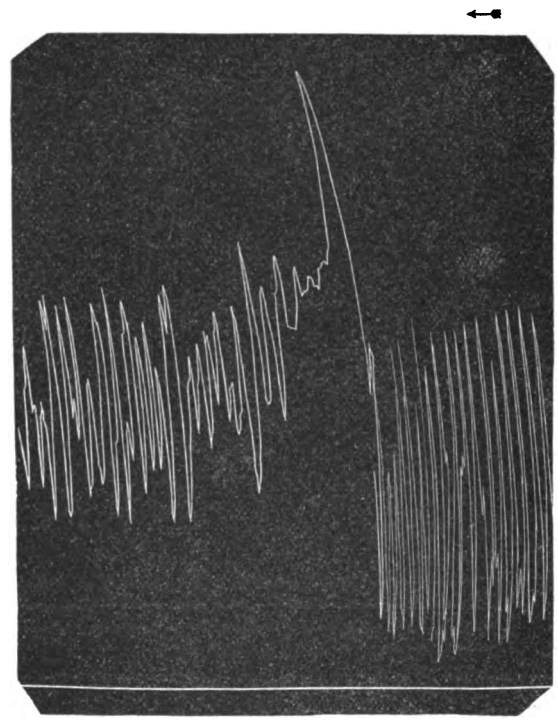


Fig. 16. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulg.* Azione del nitrato di bario (elevazione permanente del tono). Il cilindro fa un giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 15° C.

L'ossalato d'ammonio e l'ossalato di sodio arrestano, anche in piccola quantità, le contrazioni automatiche, abbassando il tono del preparato muscolare, dopo aver provocato la solita contrazione iniziale. Il danno prodotto dall'ossalato è nella maggior parte dei casi irreparabile. Facendo agire dopo l'ossalato una soluzione di sale di calcio si ottiene solo per breve tempo un ripristinamento della funzione motrice ritmica; anzi se l'azione dell'ossalato fu relativamente intensa, il sale di Ca rimane senza effetto. Probabilmente la sottrazione del Ca alla molecola proteica, operata dall'acido ossalico, deve apportare un tal guasto, una tale disorganizzazione della sostanza vivente, da rendere impossibile l'ulteriore suo funzionamento. Nè si può credere che l'aggiunta del sale di Ca

[1] Blake, *Journal of Physiol.*, vol. V, p. 35–44, e pag. 124–126; vol. VIII, pag. XIII–XIV.

Digitized by Google

valga a reintegrare quelle strutture atomiche tanto complesse e delicate.[1]

e) *Acidi e alcali.* Ho adoperato soluzioni $\frac{N}{10}$ di acido solforico e cloridrico, di Na OH, e una soluzione 2 % di Na^2 CO^3, che poi convenientemente diluivo con soluzione di Na Cl, a seconda dei casi.

Costantemente ho trovato che le soluzioni alcaline provocano delle violente contratture nel muscolo liscio, tanto più appariscenti in quanto che i nostri preparati son capaci di passare per stati tonici straordinariamente differenti. I semplici lavaggi con soluzione di NaCl non abbassano di molto il tono. Nel tracciato I della fig. 17 si vede un abbassamento a scalini del tono, provocato da altrettante irrorazioni con Na Cl del muscolo contratturato mediante poche gocce di una soluz. 1,5 % di Na^2 Co^3.

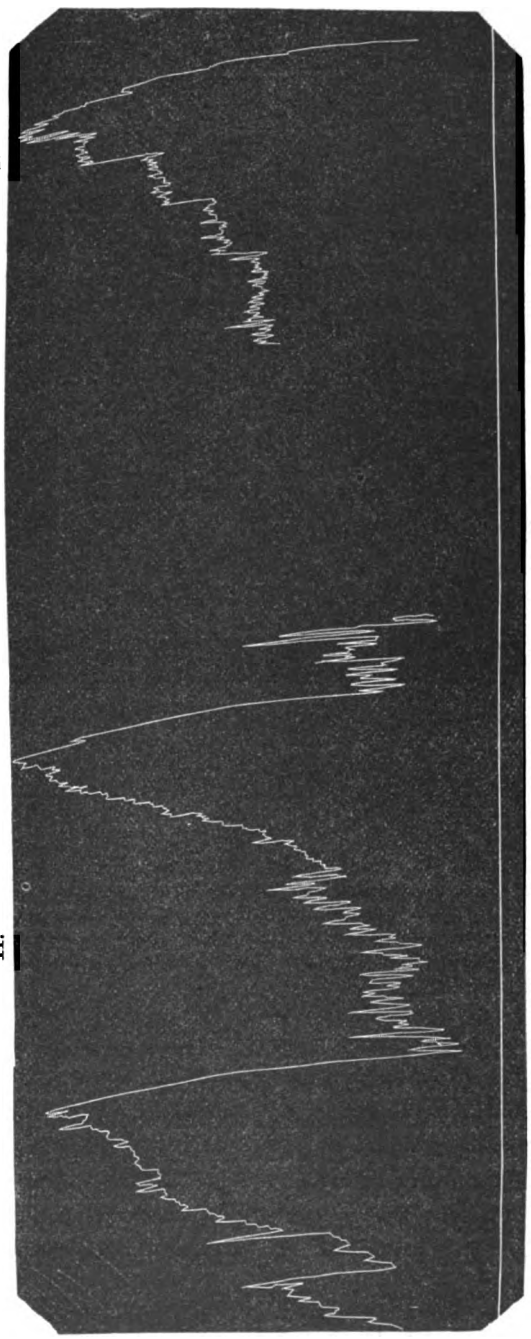


Fig. 17. — Muscolo circolare esofageo di *Bufo vulg.* In I. si vede l'azione del Na^2 CO^3 solo, e gli abbassamenti del tono a gradini, prodotti dai lavaggi con soluzione di Na Cl. In II. si vede l'azione antagonistica degli alcali e degli acidi. Il cilindro fa un giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 15° C.

[1] Per non aumentare di molto la mole di questa memoria, mi dispenso dal ricordare la letteratura riguardante l'azione di questi sali. Chi ha voglia

Digitized by Google

Un'azione antagonistica sopra questo stato tonico esercitano gli acidi diluitissimi, come si vede dal tracciato II della stessa fig. 17, in cui le due contratture e i due abbassamenti del tono sono stati rispettivamente operati dall'azione dell'alcali (NaOH, 1: 5000) e dell'acido (H^2 SO^4, 1: 10000).

Durante tutti questi trattamenti le contrazioni ritmiche ne rimangono gravemente offese, benchè mai subito affatto abolite.

Le belle ricerche di Gaskell[1] sul tono cardiaco e vasale non potevano avere una più completa conferma, per quanto si riferisce all'azione antagonistica degli alcali e degli acidi sui muscoli lisci; e vedremo che anche la sua idea, vagamente intuita, di poter classificare la massima parte dei veleni in due categorie, dei quali gli uni avrebbero azione simile agli alcali (azione « tonica ») gli altri un'azione simile agli acidi (azione « atonica »), sarà dalle nostre ricerche confermata ed ampliata.

Fig. 18. Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulg.* Azione affaticante d'una dose considerevole di soluzione molto diluita di H^2 SO^4. In 1. agisce l'acido; in 2., quando il muscolo trovasi in completo arresto, agisce una soluzione anche molto diluita di Na OH. Il cilindro fa un giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 15°,5 C.

A dosi superiori gli acidi non solamente menano il muscolo in uno stato espansorio, ma le contrazioni ritmiche di esso rivelano l'affaticamento in cui è caduto, come si scorge chiaramente dalla fig. 18, dove è riportata una specie di « scala discendente ». Però anche nello stato di completo esaurimento del muscolo, l'aggiunta di una piccola quantità di alcali, non solamente provoca un'enorme elevazione del tono, ma fa tornare anche le contrazioni ritmiche elementari.

---

di conoscerla, consulti il libro di O. Loew, *Ein natürliches System der Giftwirkungen,* München, 1893, e anche le ultime annate del *Journ. of Physiology.*

[1] *Journ. of. Physiol.*, vol. III, p. 48-75.

Digitized by Google

B. *Anestesici.*

Il cloroformio e l'etere producono entrambi, fatti agire in piccola dose e in forma di vapori, una cessazione delle contrazioni ritmiche e un accorciamento considerevole del muscolo. Ma, mentre l'accorciamento provocato dall'etere si distingue a pena da una ordinaria contrazione, cui tien dietro un abbassamento del tono, quello provocato dal cloroformio è più duraturo.

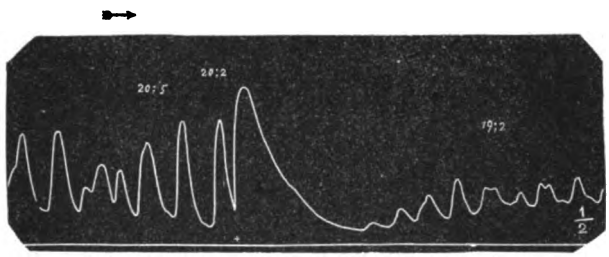


Fig. 19. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulg.* Azione dei vapori d'etere in +. Il cilindro del Baltzar fa 1 giro in 1 ora. Le temperature si leggono sulla figura, ch' è stata fotograficamente ridotta della metà.

L'etere dunque produce un arresto che diventa subito atonico, il cloroformio un arresto da prima piuttosto tonico. In altre parole la fase d'eccitazione che i due veleni provocano in tutti i citoplasmi contrattili è più breve per l'etere, piuttosto lunga per il cloroformio. Il nostro preparato reagisce all'etere come il cuore adulto e il cuore embrionale (Pickering, Bottazzi) reagiscono al cloroformio; e a questo reagisce come i protoplasmi degli organismi unicellulari, che passano allo stato globoso. Se l'avvelenamento non è stato grave, il muscolo dopo pochi minuti torna normale e comincia di nuovo a contrarsi ritmicamente, elevandosi man mano il tono. Ma

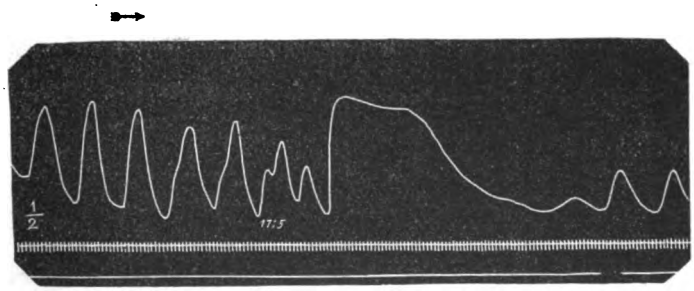


Fig. 20. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulg.* Azione di vapori di cloroformio, in +. Tempo: 10". Temp.ª: 17°, 5 C.

se la dose di etere o di cloroformio è stata abbondante, e si tarda molto a rinnovare l'aria nella camera umida, gli effetti dei due

Digitized by Google

veleni perdurano più a lungo. In ogni caso, il cloroformio si rivela più tossico dell' etere.

Anche i vapori di alcool etilico provocano arresto della funzione ritmica e forte accorciamento del muscolo; ma per ottenere questi due effetti bisogna far agire dosi relativamente grandi del veleno.

In conclusione l'azione di questi anestetici sulla cellula muscolare liscia presenta molte analogie con quella che essi esercitano sugli organismi unicellulari liberi. « Die Protoplasmabewegung der Amoeben — dice il Verworn — wird sistirt, nachdem die Amoeben sich zur Kugel kontrahirt haben ».

Appendice: *Nitrito d'amile.*

I vapori di nitrito d'amile, si rivelano, anche in piccolissima quantità, come molto tossici. Essi arrestano definitivamente le contrazioni ritmiche, provocando nello stesso tempo un notevole abbassamento del tono. (Fig. 21). Il nitrito d'amile è dunque un veleno primitivamente espansorio.

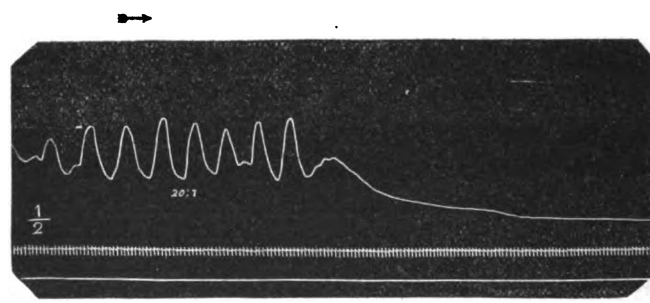


Fig. 21. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulg.* Azione dei vapori di nitrito d'amile, in +. Tempo: 10". Temp.°: 20°-21° C.

Lo stesso effetto produce sui vasi sanguigni (Richardson) e sui capillari (Amez-Droz), non che sul cuore embrionale (Pickering). Secondo Pickering, l'azione specifica di questo veleno è dovuta al gruppo NO^2, e forse consiste in una diminuzione o abolizione dei processi d'ossidazione.

I muscoli lisci della vescica non si comportano differentemente a quelli dei vasi e al nostro preparato esofageo (Pellacani): « quello che si osserva nei tracciati — dice Pellacani — è la persistenza della dilatazione forte della vescica, anche quando gli effetti (del nitro d'amile) sui vasi sono dileguati ».

Digitized by Google

C. *Alcaloidi.*

Ho sperimentato l'azione di una quantità di alcaloidi, privi di ossigeno — come la *nicotina*, la *coniina*, la *curarina*, — e ossigenati — come la *morfina*, la *codeina*, la *cocaina*, l'*atropina*, la *stricnina*, la *pilocarpina*, la *veratrina*, la *fisostigmina*. — Inoltre ho studiato l'azione della *muscarina* per sè sola e in confronto con quella dell'atropina.

1. Gli alcaloidi del primo gruppo (alcaloidi privi di ossigeno), vale a dire la nicotina (C^{10} H^{14} N^2), la coniina (C^8 H^{17} N), la curarina (C^{18} H^{35} N) — alcaloidi che passano con straordinaria rapidità entro i protoplasmi viventi (Overton) — mi hanno dato come resultato costante, dopo una altissima contrazione iniziale, un estremo abbassamento del tono muscolare, durante il quale le contrazioni ritmiche non sono abolite, ma sono sempre meno energiche e frequenti di quelle normali.

a). *Nicotina e coniina.* Lasciando da parte il cuore adulto, sul quale piccole dosi di nicotina avrebbero un'azione analoga all'atropina, e l'azione specifica della nicotina sulle cellule nervose (Langley e Dickinson), a noi interessa qui specialmente di ricordare che la nicotina deprime, dopo avere notevolmente accelerato, la funzione del cuore dei crostacei e dei molluschi lamellibranchi (Yung, Plateau), e in dose considerevole arresta in diastole il cuore embrionale (Pickering, Bottazzi). Sembra inoltre accertato che essa agisce principalmente sugli elementi muscolari.

L'azione della nicotina sopra i protoplasmi meno differenziati e sul tessuto muscolare degli invertebrati non sembra finora bene accertata. Sappiamo che Romanes osservò uno spasmo primitivo del tessuto contrattile delle meduse, che corrisponderebbe alla contrazione iniziale da noi osservata nel muscolo liscio esofageo. Ma Grenwood[1] ha trovato che una soluzione 0,05 % di nicotina produce un'estensione del corpo dell'*Hydra fusca;* e Pickering ha potuto confermare completamente il fatto.

Dal tracciato della fig. 22 si rivela l'enorme distensione che subisce il muscolo sotto l'influenza di piccole dosi ripetute d'una soluzione 0,03 - 0,25 % di nicotina.

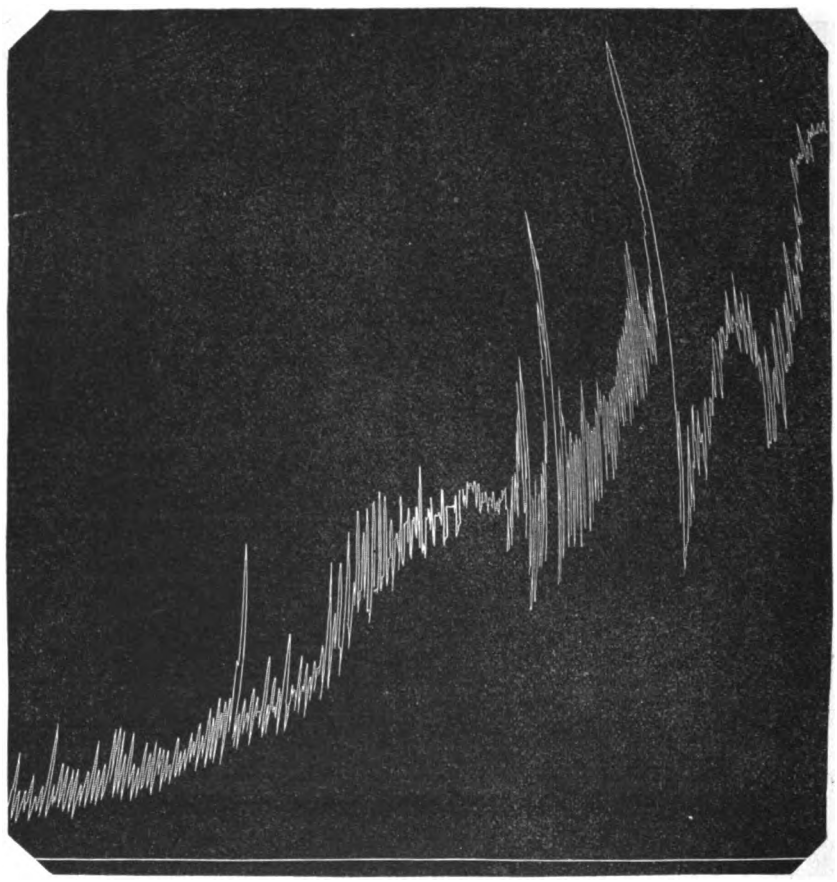
Le contrazioni più alte che si scorgono lungo il tracciato corrispondono ai momenti in cui si facevano cadere poche gocce della soluzione sul muscolo. L'effetto contrattorio del veleno diminuisce sempre più d'intensità come più si ripete. La prima contrazione — quella che io qui chiamo contrazione iniziale — manca; essa

---

[1] *Biolog. Centralbl.*, Bd. XI, pag. 534.

Digitized by Google

era tanto alta che ho dovuto ometterla, per economia di spazio. Si osservi come le contrazioni ritmiche elementari si conservano abbastanza bene, non ostante la ripetuta somministrazione del tossico.



c. b. a.

Fig. 22. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulg.* In a., b., c. agisce una soluzione relativamente diluita (0,03 %) di nicotina. Alla "contrazione iniziale" segue un considerevole abbassamento del tono, senza che cessino le contrazioni elementari. Il cilindro fa 1 giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 15°,5 C.

Questo tracciato mi sembra che non possa lasciare alcun dubbio sull'azione essenzialmente espansoria della nicotina.

L'azione della *Coniina* è essenzialmente analoga a quella della nicotina.

b). *Curarina.* Secondo Pellacani, gli effetti principali del curaro sui muscoli della vescica dipendono non da una sua azione specifica sui muscoli lisci, ma dai disturbi generali della respirazione, cioè dall'azione del CO^2.

Digitized by Google

De Varigny invece ha trovato che il curaro esercita un'azione stimolante sul muscolo liscio dell'ingluvie dell'*Eledone;* esso agirebbe tanto sul ritmo quanto sulla forma delle contrazioni: il ritmo diventa più frequente, le contrazioni diventano più distinte, isolate, separate da riposi ben accentuati, più regolari. Non pare che l'A. si sia preoccupato delle modificazioni del tono del suo preparato.

Io ho studiato l'azione della curarina (C^{18} H^{35} N), in quantità di 1 cm.^{3} di una soluzione 0,5 % sciolto in 25 cm.^{3} di soluzione 0,75 % di NaCl.

Tutte le volte che si fanno cadere sul preparato muscolare poche gocce della soluzione diluita di curarina, hanno luogo delle contrazioni toniche molto accentuate, in seguito alle quali il tono del preparato si abbassa considerevolmente. Contemporaneamente diminuiscono d'ampiezza le contrazioni elementari e compariscono forti oscillazioni del tono. Una abolizione delle contrazioni elementari si ottiene solo dopo aver fatto agire ripetutamente e in dosi abbondanti il veleno. Tuttavia, lavando il muscolo e lasciandolo per lungo tempo senza farvi agire più la curarina, le contrazioni elementari ricompariscono e sembrano anzi più energiche di prima.

Anche la curarina è dunque un veleno primitivamente espansorio.

2. Gli alcaloidi del secondo gruppo (alcaloidi ossigenati) — morfina (C^{17} H^{19} $NO^3 + H^2$ O), codeina (C^{18} H^{21} NO^3), cocaina (C^{17} H^{21} NO^4), stricnina (C^{21} H^{22} N^2 O^2), pilocarpina (C^{11} H^{16} N^2 O^2), veratrina (C^{32} H^{49} NO^9), fisostigmina (C^{15} H^{21} N^3 O^2), caffeina (C^8 H^{10} N^4 O^2), teobromina (C^7 H^8 N^4 O^2), atropina (C^{17} H^{23} NO^3) — provengono in parte da basi piridiniche e chinoliniche idratate, in parte delle stesse basi non idratate, ed esercitano sul tessuto muscolare liscio un'azione analoga a quella degli alcaloidi del primo gruppo.

c). *Stricnina.* Legros e Onimus videro che la stricnina, « à dose toxique, determine de la contracture avec paroxysmes lorsqu'il y a des convulsions générales », nei muscoli lisci del tubo intestinale.

Anche De Varigny osservò « une action stimulante parfois très prononcée sur l'excitabilité normale du jabot ». Il ritmo diventa più frequente, e le contrazioni « de longues, lentes et irrégulières qu'elles étaient souvent, elles deviennent brèves, rapides, presque rhythmiques ».

Pellacani ha riconosciuto che la stricnina manifesta un'azione generale sui muscoli lisci della vescica. Durante l'avvelenamento stricnico possono verificarsi — egli dice — forti *contrazioni* della vescica *senza causa nota* e rilevanti aumenti di tono della medesima.

Digitized by Google

I resultati che si conoscono intorno all'azione della stricnina sul protoplasma indifferenziato da una parte e sulle cellule miocardiche dall'altra, non sono concordi. Sui leucociti (L. Brunton), sul cuore embrionale (Pickering), sul cuore di una Mya — un mollusco lamellibranco — (Yung), sul cuore del gambero (Plateau) agirebbe come un deprimente; sulle meduse (Romanes) invece agirebbe come un eccitante violentemente spasmodico; mentre sul cuore di rana o non avrebbe alcuna azione (Milner-Fothergill), o stimolerebbe i gangli nervosi (L. Brunton e Cash ed altri), o annullerebbe l'azione del vago sul cuore (Löwit). I resultati delle mie ricerche sul muscolo liscio esofageo, forse, spiegano queste contradizioni.

Io ho osservato che anche se l'effetto immediato dell'avvelenamento con stricnica è una contrazione rapida e violenta, la quale del resto segue, come effetto primitivo, alla massima parte degli avvelenamenti, questa contrazione del muscolo è per lo più passeggera, poichè esso passa subito in uno stato di esagerata espansione, durante il quale le contrazioni ritmiche sono diminuite di altezza e di ampiezza. Chi si contentasse di non andar oltre nell'indagine, direbbe, dall'osservazione di questo fatto, che la stricnina ha un'azione prevalentemente espansoria, ossia deprimente, come hanno detto alcuni degli osservatori citati sopra.

Ma basta portare uno stimolo debolissimo su quel muscolo, che sembra esaurito, per veder apparire contrazioni altissime, che passano in uno stato di lunga contrattura, se lo stimolo fu alquanto più forte. A me bastava far cadere sul preparato una goccia di soluzione di NaCl, per provocare contratture violenti. Questo secondo fatto corrisponde alle osservazioni di coloro che hanno descritto effetti eccitanti spasmodici della stricnina.

Non possiamo dire che la stricnina abbrevi di molto la funzione ritmica del muscolo esofageo. Anche dopo contratture durate 1-2 ore, durante le quali le contrazioni ritmiche non erano nemmeno scomparse, il preparato man mano si distende, e comincia, quando si trova in un certo grado d'espansione, a compiere contrazioni più alte.

A me sembra dunque che non si possa dubitare, data la rapidità con cui la stricnina (C^{21} H^{22} N^2 O^2) penetra nel protoplasma cellulare (Overton), che essa abbia un effetto primitivamente espansorio. Ma non si tratta d'un'espansione paralitica, perchè vediamo che la sostanza muscolare, dopo l'espansione, passa in uno stato di aumentata eccitabilità. Si tratta dunque d'un'espansione analoga a quella inibitoria.

Tale azione della stricnina deve esplicarsi principalmente sul sarcoplasma:

1. perchè le variazioni così grandi di tono sono una funzione del sarcoplasma;

Digitized by Google

2. perchè, come in tutti i casi, in cui si verificano simili stati espansori di natura inibitoria, la stricnina eccita le « oscillazioni regolari del tono ».

Io ho poi ripetutamente osservato l'azione regolarizzante della stricnina sul ritmo delle contrazioni elementari, già accennata da de Varigny, e sul ritmo delle « oscillazioni del tono », che questo veleno rende più evidenti. In un tracciato si vedevano oscillazioni del tono brevi e regolari, inscritte sopra una linea discendente. Questo pezzo di tracciato corrispondeva a un periodo in cui l'avvelenamento era ancora debole. Più tardi, quando si ripetè l'azione di questo potente alcaloide, quando comparvero le forti contratture provocate da stimoli debolissimi, le oscillazioni del tono scomparvero completamente.

d) *Pilocarpina.* Degne di nota sono le osservazioni fatte da Pellacani sull'azione della pilocarpina sopra i muscoli lisci della vescica del cane. Secondo questo osservatore, la pilocarpina provoca primitivamente una forte contrazione della vescica, che dura per parecchi minuti, anche se l'organo fu sottratto a qualsiasi influenza del midollo lombare e privato d'ogni innervazione. Ma « le contrazioni indotte nei muscoli lisci dalla pilocarpina, dopo aver durato un certo tempo, cessano, ed anche l'aumento di tono notevole che ne consegue, dopo un certo tempo vien meno; i muscoli rimangono poi sensibilissimi ad ogni influenza fisiologica, che secondariamente può apportarvi la pilocarpina (?), massime per la via della respirazione ».

Le ricerche di de Varigny furono fatte con estratti di Jaborandi. Egli dice che nelle due sole esperienze ch'egli fece, vide l'organo, che prima si contraeva in una maniera piuttosto tumultuosa e irregolare, compiendo contrazioni allungate, irregolari, interrotte, presentare, in seguito all'azione del veleno, delle contrazioni meglio definite, assai rapide in principio, e separate da periodi di riposo completo. Il loro numero era prima aumentato, poi diminuito. Io mi son servito di pilocarpina purissima (C^{11} H^{16} N^2 O^2). Da una soluzione 0,5 % preparavo poi soluzioni diluitissime 1 : 500 – 1 : 2000, di cui facevo cadere poche gocce sul preparato.

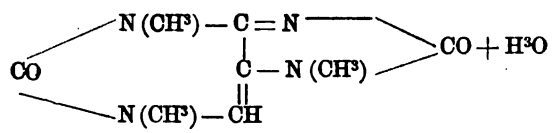
Anche la pilocarpina (dopo la contrazione iniziale) produce un allungamento enorme del muscolo, e un arresto non assoluto della funzione ritmica (Tav. II, Fig. 2*a*, 2*b*). Quando il preparato ha raggiunto l'estremo stato di espansione, cominciano a presentarsi contrazioni ritmiche discretamente alte e ampie ed evidenti « oscillazioni del tono ». L'azione deprimente sul cuore embrionale, osservata da Pickering, corrisponde alla nostra azione espansoria; e il breve effetto stimolante che la pilocarpina esercita sul cuore embrionale corrisponde alla nostra contrazione iniziale.

Digitized by Google

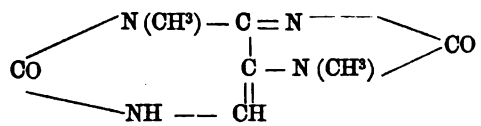
Ma come nel caso della stricnina bastava uno stimolo meccanico debolissimo per provocare violenti contratture, qui basta far agire sul preparato, che già da un pezzo ha risentito l'influenza della pilocarpina, poche gocce d'una soluzione diluita di cocaina (ved. la Fig. 2*b* nella Tav. II), per vedere subito elevarsi il tono e comparire le contrazioni ritmiche regolarissime che caratterizzano l'azione della cocaina, mentre scompariscono intieramente le oscillazioni del tono.

Questi arresti in espansione, o atonici, come li chiama Pickering, hanno dunque tutti i caratteri degli arresti inibitori, della natura cioè di quelli che son provocati o mediante la stimolazione del vago o per mezzo di sostanze chimiche, nel cuore. Infatti, come ha osservato il Pickering, tutti gli arresti di questa categoria vengono rimossi dal riscaldamento del muscolo. Ora vediamo ch'essi possono essere rimossi anche dall'azione antagonistica di altri veleni, ciò che ci persuade sempre più che l'azione d'una sostanza chimica sopra un protoplasma vivente, dipende dalla natura del composto che resulta dalla combinazione chimica di uno o più costituenti principali del protoplasma con la sostanza chimica in questione. Sostituita questa con un'altra di differente natura, cambia anche la natura del composto e di conseguenza l'estrinsecazione funzionale della sostanza vivente così modificata

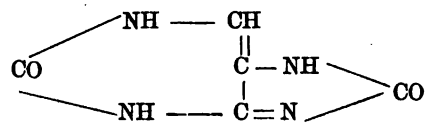
e) La *caffeina* ($C^8 H^{10} N^4 O^2$), o ***trimelilxantina***,



la ***teobromina*** ($C^7 H^8 N^4 O^2$), o ***dimetilxantina***,



la ***xantina*** ($C^5 H^4 N^4 O^2$),



sono sostanze molto affini fra loro, nelle quali si ha la possibilità di studiare l'influenza che esercita la fissazione di due o tre gruppi metilici sull'azione fisiologica del nucleo comune a tutte queste tre sostanze, vale a dire della xantina.

Digitized by Google

Le esperienze sull'azione della caffeina sopra il tessuto muscolare, come del resto sopra altri protoplasmi contrattili, hanno acquistato un grande interesse, da che Löw ebbe dimostrato che la caffeina si combina direttamente con certe parti del protoplasma.

Overton poi ha dimostrato che la caffeina (come anche l'antipirina) penetra rapidamente a traverso le membrane cellulari, e con la stessa facilità ne esce.

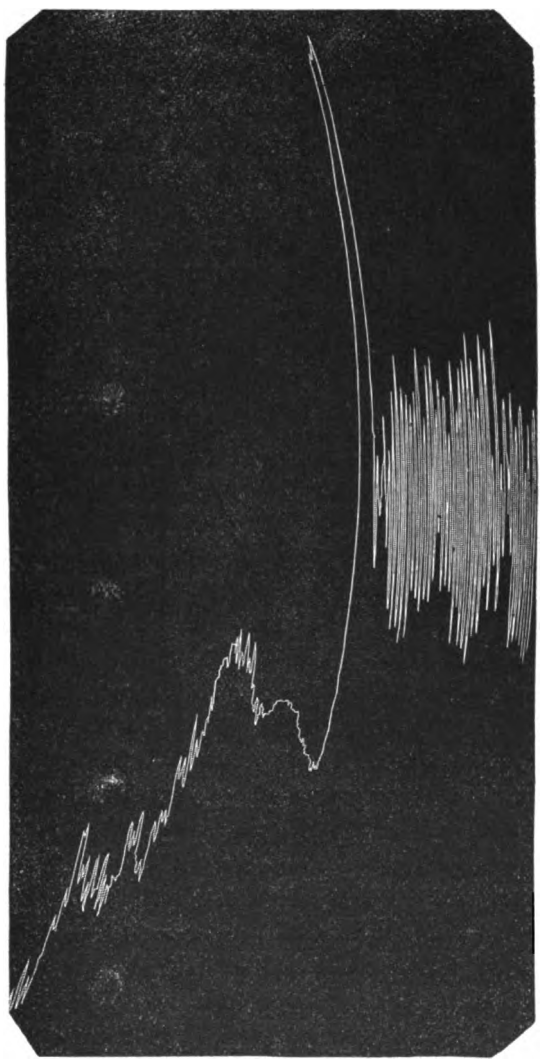


Fig. 23. — Muscolo circolare esofageo di *Bufo vulgaris*. A destra si vedono le contrazioni normali. In *a* agisce la caffeina. Il cilindro fa 1 giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp^a: 16° C.

a

Oramai la maggior parte dei farmacologi sono d'accordo nell'ammettere che la caffeina agisce direttamente sugli elementi muscolari, striati o cardiaci, eccitando la frequenza e l'energia della loro funzione motoria; e poichè gli stessi effetti si osservano sul cuore

Digitized by Google

embrionale dei primissimi giorni (Pickering), e dall'11° giorno di sviluppo in poi (Bottazzi), sembra inutile, almeno per quanto riguarda gli elementi del miocardio, ammettere un'azione specifica contemporaneamente anche sulle cellule degli apparati gangliari del cuore. Per quanto riguarda i tessuti contrattili degli animali inferiori, Romanes osservò nelle meduse, come effetto dell'azione della caffeina, prima un'accelerazione del ritmo e poi una diminuzione di frequenza e un abbassamento molto considerevole del tono.

Un effetto analogo a questo osservato da Romanes è quello da me ottenuto sul tessuto muscolare liscio.

Dopo la grande contrazione iniziale, che ha qui una durata relativamente grande, il muscolo subisce una distensione (Fig. 23) progressiva estrema, durante la quale le contrazioni ritmiche divengono piccole e molto meno frequenti di quelle normali.

Ora se si considera che le cellule muscolari liscie sono molto più vicine, per grado di evoluzione istologica e fisiologica, agli elementi contrattili degl'invertebrati inferiori che alle cellule miocardiche, non potrà arrecare nessuna maraviglia la somiglianza dei resultati.

Ma, per la tendenza che ora si ha a riferire gli effetti fisiologici delle sostanze chimiche alla loro costituzione, Pickering ha voluto studiare l'influenza che esercita, nelle sostanze del gruppo della caffeina, l'introduzione di due e tre metili nel nucleo comune. Paragonando gli effetti della xantina, della teobromina (dimetilxantina) e della caffeina (timetilxantina) sul cuore embrionale, ha trovato che mentre la prima fa passare l'organo in una « condizione atonica », la seconda provoca solo un leggero rinforzo delle sistoli senza aumento del tono, e la terza produce una contrazione tonica considerevole. Egli conclude da questi resultati, che, dovendo ammettere una combinazione di queste sostanze col mioplasma cardiaco, non è improbabile che l'elevazione del tono sia un effetto della presenza di tre gruppi metilici nella molecola della xantina.

Io ho fatto anche delle esperienze comparative fra l'azione della caffeina e della teobromina, non avendo a mia disposizione della xantina. A dire il vero non mi son potuto persuadere dell'esistenza di differenze degne di nota, forse perchè la cellula muscolare liscia non è talmente sensibile, come quella cardiaca, da presentare una reazione differente alle due sostanze, che differiscono fra loro per un solo gruppo metitico. Io ho solamente osservato che tanto la caffeina quanto la teobromina provocano un'espansione considerevole del muscolo. Avendo io adoperato due soluzioni sature dei due alcaloidi puri in soluzione 0,75 % di Na Cl, e poichè la caffeina è più solubile della teobromina, dal fatto che una maggior quan-

Digitized by Google

tità di soluzione di teobromina mi era necessaria per ottenere lo stesso effetto espansorio della caffeina, non si può dedurre che quella sia meno attiva di questa.

f) *Morfina.* Legros e Onimus osservarono che « la morphine ralentit les contractions sans les abolir ». Pellacani dice: « per l'oppio e suoi preparati osservai sempre una dilatazione dell'organo (vescica), lenta, progressiva, per tutto il tempo nel quale dura l'azione ipnotica dell'oppio medesimo ».

Tale è anche l'effetto da me osservato sul tono del muscolo liscio esofageo: esso diminuisce progressivamente, finchè lo permette la distensibilità del preparato.

Caratteristico è l'aspetto che presenta un tracciato di muscolo esofageo trattato con morfina: si vedono ampie ed alte contrazioni, ma esse sono così rare, che non se ne contano più di 7-8 all'ora. Perciò sorge il dubbio se queste ampie e lentissime contrazioni non siano « oscillazioni del tono », anzichè vere contrazioni della sostanza anisotropa. Il dubbio è avvalorato dal fatto che sul tratto delle curve, corrispondente alla fase di riposo del muscolo, si scorgono (Fig. 24) piccole dentellature, che potrebbero esser considerate come abbozzi di vere contrazioni elementari, e anche dalla frequenza del ritmo di quelle ampie contrazioni, che coincide con la frequenza media delle oscillazioni del tono.

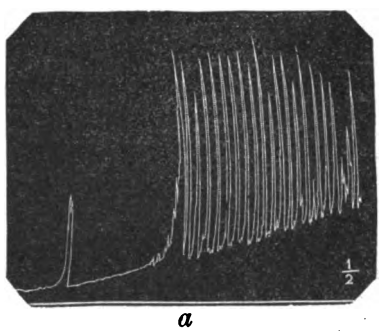


Fig. 21. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulgaris*. Movimenti del muscolo trattato ripetutamente con morfina. In *a* vi si fa agire una soluzione di fisostigmina. Il cilindro fa 1 giro in 24 ore. Due centimetri del tracciato originale corrispondono a 1 ora. Temp.ª 15°, 5 C. (La figura è stata fotograficamente ridotta della metà.)

Se così fosse, noi avremmo nella morfina ancora un mezzo di scindere le due funzioni motrici degli elementi muscolari meno differenziati: essa ecciterebbe le « oscillazioni del tono » e abolirebbe, o quasi, la funzione della sostanza birefrangente.

L'azione della morfina sulle meduse (Romanes) e sul cuore embrionale (Pickering) è analoga a questa da noi descritta sul tessuto muscolare liscio.

Digitized by Google

Ma anche la morfina scema i processi di ossidazione (Harley), benchè non si sappia se quest'effetto lo produca per un meccanismo simile a quello del nitrito d'amile, del CO, o a quello di altri alcaloidi. Anche qui dunque l'effetto deprimente, espansorio del veleno è accompagnato da una diminuzione dei processi d'ossidazione, che fino a un certo punto può anche significare risparmio di energie tensive già accumulate. Anche qui il riscaldamento allontana gli effetti tossici dell'alcaloide o impedisce che essi si verifichino (Pickering); e forse questa, come ben dice il Pickering, è la ragione di molte differenze osservate nel modo di reagire a questo veleno di organi di animali omotermi e di animali pecilotermi.

Io ho finalmente osservato un fatto, che potrà essere utilizzato da chi si occuperà in modo speciale dell'azione successiva di più veleni sopra un medesimo organo. Se, mentre il muscolo compie le ampie e lentissime contrazioni, che abbiamo detto essere molto probabilmente delle oscillazioni del tono, e che seguono invariabilmente all'avvelenamento con morfina, si fa agire sopra di esso una piccola dose di cocaina o di fisostigmina, ogni fenomeno motorio cessa quasi immediatamente e il muscolo rimane in riposo assoluto. Un farmacologo direbbe subito che questo è senza dubbio un effetto dell'azione cumulativa di due veleni: morfina e fisostigmina o morfina e cocaina. Ma dopo quest'affermazione noi ne sapremmo quanto prima.

Forse è possibile, però, dare un'interpretazione del fenomeno.

Vedremo che la fisostigmina è un veleno espansorio, che eccita le contrazioni elementari, o per lo meno non le modifica sensibilmente, e che non eccita le oscillazioni del tono. Abbiamo visto che la cocaina eccitava le contrazioni ritmiche in un muscolo in cui erano state quasi abolite dalla pilocarpina, mentre nello stesso aboliva le « oscillazioni del tono » comparse sotto l'influenza della pilocarpina. Ora, se ammettiamo che la morfina abolisce, o quasi, le contrazioni ritmiche, mentre rende tanto più evidenti le oscillazioni del tono, dalla scomparsa di qualsiasi fenomeno motorio causata dalla fisostigmina e dalla cocaina, dobbiamo logicamente dedurre che questi due veleni spiegano sul muscolo morfinizzato la loro azione di abolire le oscillazioni del tono, senza poter spiegare l'azione antagonistica di eccitare le contrazioni elementari, forse perchè o non possono sostituire la morfina nella sua combinazione chimica relativamente troppo stabile, o la morfina ha indotto tale una profonda alterazione nella sostanza vivente che questa non risente più l'azione dei suoi veleni eccitanti specifici.

In altre parole: nel muscolo, prima la morfina ha abolito le contrazioni ritmiche, eccitando le oscillazioni del tono, poi la fisostigmina o la cocaina ha abolito anche queste.

Digitized by Google

Mi sembra che tutto ciò getti una certa luce sul meccanismo dell'azione antagonistica e cumulativa dei veleni, e avvalori sempre più l'ipotesi che questi contraggono vere combinazioni chimiche in seno ai protoplasmi viventi.

Non possiamo fare a meno di ammettere che i vari veleni hanno speciali affinità per i diversi costituenti del protoplasma, e che questo fatto si accentua tanto più quanto più complessa è la struttura morfologica e chimica del corpo cellulare, quanto maggiore è il suo stato di differenziamento. Noi abbiamo qui, se non mi sbaglio, osservato un esempio tipico di questo genere. In ogni elemento muscolare si distingue nettamente una sostanza anisotropa o fibrillare e una sostanza isotropa di struttura ancora poco nota, detta anche sarcoplasma. A queste due sostanze, aventi caratteri fisici e chimici differenti, noi abbiamo attribuito funzioni distinte, sostenendo che alla prima è legato il fenomeno della contrazione rapida, mentre alla seconda spetta la funzione del tono, le cui variazioni possono assumere anche la forma di moto ritmico regolare. Ora, dagli effetti osservati, crediamo di poter dire che un alcaloide (la morfina) si combina forse esclusivamente con la prima di queste due sostanze, formando un composto privo di attitudini funzionali motrici, qualunque ne sia la ragione, e poi un altro alcaloide si combina forse con l'altra di queste sostanze, o con un costituente di essa, col medesimo effetto. Abbiamo visto e vedremo che un alcaloide abolisce l'effetto di un altro alcaloide che ha agito prima, probabilmente sostituendosi a lui, e formando collo stesso costituente della sostanza vivente un composto diverso. Qui in vece, l'azione della morfina non è abolita da altri veleni: essa forma una combinazione stabile.

Queste combinazioni di alcuni costituenti del citoplasma con i così detti veleni sono da considerarsi come dei corpi nuovi, dotati di proprietà diverse da quelle della sostanza vivente originale; e queste nuove proprietà sono l'espressione, evidentemente, di nuove modalità del suo metabolismo. Dire che la tal sostanza scema o aumenta il potere d'ossidarsi degli elementi cellulari è troppo poco, poichè l'ossidazione non costituisce tutto il metabolismo cellulare. Bisogna dire che le nuove combinazioni probabilmente hanno speciali proprietà di disintegrarsi, di ossidarsi e di reintegrarsi, proprietà derivanti in parte dallo stato attuale chimico-fisico del nuovo composto, in parte dalle proprietà strutturali e chimiche dei costituenti la combinazione. Qui in verità un immenso campo si apre all'indagine dei rapporti ora accennati.

g) *Veratrina.* L'azione della veratrina, che io adoperavo in soluzione satura, non mi è riescita molto chiara. Ho notato ch'essa provoca da prima una forte e duratura elevazione del tono, dopo

Digitized by Google

la quale il muscolo si distende lentamente e in guisa tale da allungarsi oltre lo stato primitivo di media tonicità. Mentre il tono si abbassa, compariscono energiche contrazioni ritmiche, che in seguito diventano sempre più forti. Compariscono anche ampie oscillazioni del tono, ma irregolari. Se ora s'innalza la penna, per metterla orizzontale, di tanto di quanto il muscolo s'è allungato, si vedono comparire ampie e piuttosto regolari oscillazioni del tono ed energiche contrazioni ritmiche elementari, le une e le altre inscritte sopra una linea di tonicità sempre crescente.

In un altro caso quest'elevazione secondaria del tono assunse spontaneamente la forma d'un'elevazione a gradini.

Riassumendo, la veratrina provoca insieme prima un aumento, poi un lungo abbassamento e finalmente ancora un aumento terminale del tono; bisogna dire ch'essa eccita le oscillazioni del tono e le contrazioni ritmiche, allo stesso modo, come vedremo, dell'atropina; e finalmente abbiamo osservato in quest'unico caso una persistenza delle oscillazioni del tono anche durante una generale elevazione del tono del muscolo *in toto*.

Vediamo ora se possiamo intender meglio questi effetti da noi osservati, prendendo in considerazione l'azione della veratrina sopra altri tessuti contrattili.

Si sa che la veratrina rallenta le sistoli cardiache, deprime i processi riparativi del cuore e lo arresta in diastole (Ringer); e Pickering osservò che dosi considerevoli di questo alcaloide provocano un aumento temporaneo della frequenza del ritmo del cuore embrionale, cui segue rallentamento e arresto del medesimo in uno stato di forte espansione. È noto poi che il calore elimina, tanto nel cuore adulto (Ringer) ed embrionale (Pickering) quanto nei muscoli striati (L. Brunton e Cash), gli effetti della veratrina.

Anche sui tessuti contrattili delle meduse (Romanes), la veratrina prima eccita e poi deprime e arresta in diastole il movimento automatico; e lo stesso effetto produce sul cuore di Carcinus moenas (Plateau), dei lamellibranchi (Yung), etc.

È evidente dunque che l'azione caratteristica della veratrina è quella di abbassare il tono muscolare, e con ciò s'accorda il fatto da noi osservato di provocare ampie oscillazioni del tono. Ma noi abbiamo dimostrato che la veratrina eccita anche e fortemente le contrazioni ritmiche. Così che dobbiamo concludere che questo alcaloide eccita contemporaneamente il sarcoplasma e la sostanza birefrangente, e, come i veleni contrattori, che studieremo in seguito, è anche capace di provocare da ultimo un'elevazione generale del tono.

Vedremo che un altro alcaloide, l'atropina, eccita entrambe le funzioni della cellula muscolare, vale a dire le contrazioni ritmiche e le oscillazioni del tono.

Digitized by Google

h) *Fisostigmina.* Un altro veleno potentemente espansorio è la fisostigmina o eserina, la quale però, anzi che abolire o scemare le contrazioni ritmiche, come la maggior parte dei veleni espansori, le eccita a tal punto da farle divenire massimali. Mi duole di non poter pubblicare, per economia di spazio, un ampio tracciato, in cui il muscolo descriveva, sotto l'influenza di dosi ripetute di eserina, contrazioni ritmiche molto frequenti e straordinariamente alte, 3-4 volte più ampie delle maggiori contrazioni che si vedono nei rimanenti tracciati.

Dell'azione antagonistica tipica e reciproca esistente fra fisostigmina e digitalina, dirò in seguito.

Qui mi preme di richiamare l'attenzione sopra un fatto degno di nota, il quale forse sta a dimostrare che antagonismo, fino a un certo punto, può ammettersi che esista anche fra un veleno più e un altro meno espansorio.

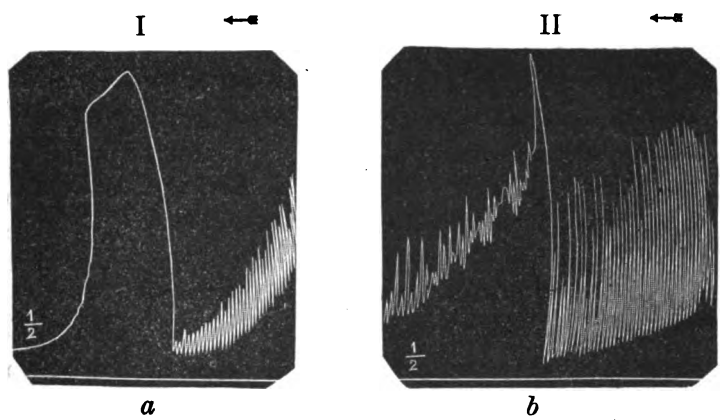


Fig. 25. — I. Muscolo circolare esofageo di *Bufo vulgaris.* Azione dell'ergotina. A destra si vede una parte di tracciato registrata mentre il muscolo si trovava sotto l'influenza di piccola dose di ergotina: abbassamento del tono e regolari contrazioni ritmiche. In *a* agisce una soluzione forte di ergotina: lunga contrattura.

II. Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulgaris.* A destra si vede una parte di tracciato registrato mentre il muscolo si trovava sotto l'influenza di piccole dosi di ergotina: abbassamento del tono ed ampie e regolari contrazioni ritmiche. In *b* agisce una soluzione forte di ergotina: contrattura, e poi ricomparsa delle contrazioni elementari. Il cilindro fa 1 giro in 24 ore. Due centimetri del tracciato originale corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 16° C.

(Le due figure sono state fotograficamente ridotte della metà).

Io tratterò subito della cocaina e dell'atropina, che ho lasciato per ultime, perchè sono i veleni meno espansori di questo gruppo. Ora la cocaina, meno espansoria, fatta agire sopra un muscolo già avvelenato con fisostigmina, più espansoria, ne eleva considerevolmente il tono, provocando inoltre il suo effetto regolarizzatore specifico.

i) *Ergotina.* Non v'ha libro di farmacologia dove non si legga che l'estratto di segala cornuta o l'ergotina o l'ergotinina produ-

Digitized by Google

cono forte costrizione degli organi fatti di elementi muscolari lisci. Pellacani lo ammette per la vescica, ma attribuisce gran parte dell'effetto all'azione del veleno sui centri spinali; per i vasi sanguigni, nessuno mette in dubbio l'azione costrittiva dell'ergotina.

A noi però preme di distinguere l'effetto che questo veleno ha sul tono del muscolo liscio da quello ch'esso ha sulle contrazioni ritmiche.

Per quanto possa parere strano, ho trovato costantemente che le piccole e medie dosi di ergotina producono una considerevole espansione del muscolo esofageo. Per ottenere accorciamenti duraturi di questo, vere contratture, come quelle che si vedono nei due tracciati della fig. 25, bisogna adoperare dosi veramente enormi: p. e. 1 cm.^{3} d'una soluzione 30-40 % di ergotina. Notisi poi come l'effetto tonico è molto più accentuato sulle cellule muscolari circolari (tracciato I della Fig. 25) che sulle longitudinali (tracciato II della stessa figura). Certamente questi resultati non possono essere paragonati con quelli che si ottengono sopra animali omotermi.

L'ergotina agisce poi eccitando le contrazioni ritmiche automatiche; un fatto notato già da de Varigny nell'*Eledone moschata.* Quest'azione eccitante si esplica anche usando piccole dosi di veleno, quando cioè il tono del muscolo progressivamente s'abbassa.

Come nel caso della veratrina e della fisostigmina, anche qui dunque nella fase espansoria si presentano energiche e molto frequenti contrazioni ritmiche, contrariamente a quanto si osserva negli altri veleni espansori.[1]

k) *Cocaina.* Dell'influenza regolarizzatrice della cocaina sul ritmo motorio del muscolo liscio esofageo mi sono a lungo occupato nella prima parte di questa memoria. Ho accennato anche all'antagonismo esistente fra questo alcaloide e la pilocarpina, da una parte, e all'altro meno accentuato, ma pur evidente fra la cocaina e la

---

[1] Ho fatto anche diverse ricerche sull'azione dell'*estratto fluido di Hydrastis canadensis,* non avendo avuto a mia disposizione dell'*idrastina* pura. Questo estratto, in soluzione diluitissima (1: 100 – 1: 200), provoca un'elevazione del tono muscolare e un'accelerazione delle contrazioni ritmiche; in dosi forti produce una contrattura di lunghissima durata e uccide il muscolo rapidamente. Agisce dunque essenzialmente come un veleno contrattorio, onde avrei dovuto parlarne in altro luogo. Ma ho voluto ricordare qui i resultati delle esperienze fatte con esso, perchè l'estratto in parola e l'ergotina sono le due sostanze più comunemente usate allo scopo di provocare forti contrazioni dei muscoli lisci. L'alcaloide puro, in vece, sarebbe, stando alle ricerche di Pellacani, (*Boll. della R. Accad. med. di Genova,* n.° 8, 1886), un veleno espansorio. Mi preme di constatare questo fatto, per quello che dirò in seguito intorno all'azione generale degli alcaloidi.

Digitized by Google

fisostigmina. Ho avuto anche occasione di rammentare nella seconda parte come la cocaina e il riscaldamento insieme inducano nel muscolo liscio uno stato di eccitazione considerevole, e qui debbo aggiungere come anche la cocaina sola vale a destare in un preparato pigro e inibito da cause sconosciute delle energiche contrazioni ritmiche.

Qui mi rimane, dunque, solo ad accennare all'azione espansoria della cocaina.

Ormai ci siam potuti per numerose prove convincere che il nostro preparato muscolare non è in grado di presentare contrazioni ritmiche ampie ed energiche se prima non ha raggiunto un certo grado d'espansione. È come del corpo di un'ameba, la quale non presenta mai vivaci movimenti spontanei di retrazione ed espansione dei suoi prolungamenti, finchè non ha abbandonato quel suo stato globoso che è caratteristico delle sue condizioni di assoluto riposo o di massima eccitazione.

Ora la cocaina in soluzione diluitissima (1: 500 - 1: 1000) è il mezzo migliore per indurre nel muscolo quello stato d'espansione, che abbiamo detto essere una delle condizioni più importanti della sua funzione ritmica.

È necessario, sembra, un certo equilibrio fra i processi integrativi e i processi disintegrativi, e inoltre un certo margine di contrattilità dell'elemento muscolare, perchè la funzione ritmica e le oscillazioni del tono appariscano in tutto il loro vigore. Gli stati estremi di prevalente anabolismo o di prevalente catabolismo disturbano, per ragioni di trofochimismo, quelle funzioni, e le disturbano anche gli stati estremi di eccessiva contrattura e di eccessiva espansione, per ragioni evidentemente meccaniche.

Forse per questa ragione alcuni veleni, e primo fra essi la cocaina, si rivelano come eccitanti la capacità funzionale del muscolo liscio: essi permettono l'equilibrarsi di quei processi nella sostanza vivente, probabilmente per il meccanismo di smorzamento ch'essi stabiliscono e di cui parlammo diffusamente nella I parte.

Ma se le dosi piccole di cocaina agiscono nel modo indicato sopra, dosi abbondanti paralizzano il muscolo liscio in stato espansorio, come fanno del resto quasi tutti gli alcaloidi. Il ritmo regolare che induce la cocaina apparisce con molta evidenza non solo dai tracciati contenuti nelle fig. 1 e 2*b* della Tav. II, ma anche dalla fig. 26.

Non voglio passar sotto silenzio il fatto che la cocaina aggiunta sopra un preparato muscolare contraentesi ritmicamente sotto l'influenza della morfina, lo arresta immediatamente e definitivamente. I lavaggi successivi non valsero a ridestare in esso la funzione motrice. Siamo, dunque, innanzi a un caso di effetto cumulativo

Digitized by Google

di due veleni, che da sè soli non arrestano i movimenti ritmici del muscolo liscio, o al più per brevissimo tempo.[1]

Fig. 26. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulgaris*. Azione regolarizzatrice della cocaina. Il cilindro fa un giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 16° C.

l) *Atropina e Muscarina.* È quasi oramai divenuta una necessità parlare contemporaneamente dell'atropina e della muscarina, paragonando gli effetti della loro azione.

È notissima l'azione antagonistica di questi due veleni sul cuore, e come Schmiedeberg per primo l'attribuisse all'influenza specifica di essi sui gangli cardiaci, mentre in seguito Gaskell dimostrò che essa si esercita a preferenza direttamente sugli elementi del miocardio.

L'antagonismo fu osservato anche da Ransom sul cuore dei cefalopodi e da Fano sugli atri dell'*Emys europaea*; in cui la muscarina abolisce la funzione ritmica fondamentale lasciando intatte le oscillazioni del tono, mentre l'atropina abolisce queste, rispettando la prima.

Avanti, però, d'andare oltre, è bene ricordare come non sia lecito indurre gli effetti che un dato veleno può provocare sopra un tessuto contrattile da quelli ch'esso notoriamente provoca sopra un altro o sopra lo stesso tessuto d'altra specie animale.

Se infatti consideriamo i resultati ottenuti nello studio dell'azione della muscarina e dell'atropina sopra i citoplasmi contrattili meno differenziati, troviamo la miglior conferma del su detto principio.

---

[1] Intorno all'azione della cocaina sopra i citoplasmi meno differenziati, ved. specialmente: Albertoni, *Arch. ital. de Biologie,* tom. XV, 1891, pag. 1 e Danilewsky, *Pflüger 's Arch.*, Bd. LI, pag. 446.

Digitized by Google

Muscarina. Secondo Yung, la muscarina accelera (da sei a dodici per minuto) i battiti del cuore della *Mya arenaria*, mentre, secondo Krukenberg, essa non esercita alcun'azione sul cuore delle salpe. Krukenberg, Kobert, Pickering ed io stesso abbiamo osservato che la muscarina non modifica il ritmo del cuore embrionale, in soluzione diluita. In soluzione forte Pickering ed io abbiamo visto ch'essa arresta i movimenti del cuore embrionale; ma, probabilmente, qualunque alcaloide agirebbe in modo simile, in quella dose.

Atropina. Per l'azione dell'atropina, Romanes osservò, nella Sarsa (una medusa), i movimenti di nuoto farsi prima convulsivi, poi le sistoli indebolirsi e finalmente cessare; il *nectocalyx* e il *manubrium* passare in uno stato di contrazione tonica, e l'irritabilità muscolare conservarsi dopo la cessazione di quella dei tentacoli. Nella Tiaropsis (un'altra medusa), l'effetto caratteristico dell'atropina furono gruppi convulsivi di sistoli irregolari.

Schotten trovò che l'atropina diminuisce i battiti cardiaci del gambero, mentre, secondo Jordan, non vi esercita alcuna influenza. Le osservazioni di Schotten furono recentemente confermate da Plateau, il quale con piccole dosi di atropina ottenne una accelerazione, con forti dosi una notevole depressione dei battiti cardiaci. Secondo Dogiel, il solfato d'atropina produce una lieve diminuzione di frequenza del ritmo cardiaco della larva di *Corethra plumicornis*; secondo Yung, somministrato anche in dosi forti, non produce effetti sensibili sul cuore dei lamellibranchi.

Nè l'atropina nè la muscarina, secondo Krukenberg, modificano la funzione cardiaca delle ascidie; mentre Ransom trovò che l'atropina, sul cuore dei cefalopodi, produce effetti stimolanti, poi « contrazioni idiomuscolari » (leggi: elevazioni del tono), e finalmente arresto in sistole, tanto da somigliare agli effetti della digitalina. Se si somministra l'atropina a un cuore di cefalopodo muscarinizzato, ne cangia solamente il tono; solo in due casi ne ristorò il ritmo.

Finalmente Pickering trovò nel cuore embrionale che l'atropina deprime il ritmo (da 138 a 86 battiti al minuto). Io osservai anche una diminuzione della frequenza del ritmo, ma nello stesso tempo una regolarizzazione di esso e una maggior durata della sopravvivenza del cuore embrionale, tanto da farmi concludere per un'azione prevalentemente eccitante dell'atropina somministrata in piccola dose.

Per quanto riguarda il tessuto muscolare liscio dei vertebrati, Légros e Onimus osservarono che l'atropina a piccola dose aumenta i movimenti peristaltici dell'intestino, e a forte dose li abolisce. Secondo de Varigny, invece, « l'atropina sembra rendere le contrazioni più penose, più lente e più rare »; ma egli stesso confessa, per fortuna, che da due osservazioni, di cui una sola ben fatta, non si può cavare alcuna conclusione.

Digitized by Google

Come si vede, non è facile orientarsi in questo ginepraio di resultati contradittori. La muscarina e l'atropina eccitano e deprimono lo stesso organo dello stesso animale o di animali differenti: questa è l'unica conclusione che si può ricavare dalle osservazioni che abbiamo racimolato qua e là.

La miglior cosa è dunque passare senz'altro all'esposizione delle mie osservazioni sul tessuto muscolare liscio dell'esofago del *Bufo vulgaris*, avvertendo che qui io ho messo ogni cura, perchè gli effetti dei due veleni appariscano chiari, evidenti. Riferirò i resultati ottenuti in forma schematica.

I.) MODIFICAZIONI DEL TONO MUSCOLARE

1. La *muscarina.*

a) in *piccole dosi* eleva il tono muscolare, tanto se la si fa agire primitivamente sul preparato, quanto se la si fa agire sopra un muscolo già atropinizzato. In quest'ultimo caso abolisce per sempre le oscillazioni del tono provacate dall'atropina.

b) In *forti dosi*, eleva anche più considerevolmente il tono del muscolo, che muore poi in contrattura.

2. L'*atropina.*

a) in *piccole dosi* abbassa considerevolmente il tono tanto di un muscolo ancora integro, quanto di un muscolo già atropinizzato. Provoca la comparsa di ampie e nette oscillazioni del tono, tanto primitivamente, quanto dopo l'azione della muscarina. Fa ritornare le oscillazioni del tono abolite dalla muscarina. Il muscolo muore in espansione.

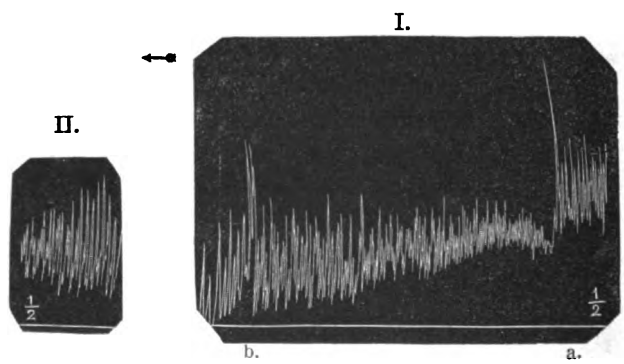


Fig. 27. — Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulgaris.* Azione antagonistica della muscarina e dell'atropina. Nel tracciato I, in *a* agisce l'atropina, e come effetto si osserva: contrazione iniziale, progressivo abbassamento del tono, notevole accentuazione delle oscillazioni del tono, In *b*. agisce la muscarina. Dopo un certo tempo, si fa agire novamente sul muscolo l'atropina, ottenendo il tracciato II. Il cilindro fa 1 giro in 24 ore. Due centimetri del tracciato originale corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 15°, 5 C. (Le due figure sono state fotograficamente ridotte della metà).

b) In *dosi forti* non agisce in modo differente. Naturalmente riduce la sopravvivenza del preparato.

c) In *dosi deboli e forti*, provoca una contrazione iniziale molto alta.

Digitized by Google

II) MODIFICAZIONI DELLE CONTRAZIONI RITMICHE

1. La *muscarina.*

a) in *piccole dosi* accelera la frequenza del ritmo, riducendo l'altezza delle contrazioni.

b) In *forti dosi*, rallenta straordinariamente il ritmo, aumentando di molto l'ampiezza delle contrazioni.

Non produce mai arresto completo, a meno che, forse, si somministri quantità di veleno assolutamente eccessive.

2. L'*atropina.*

a) e *b*) in *piccole* o in *forti dosi* aumenta la frequenza e l'altezza delle contrazioni ritmiche. Quando le oscillazioni del tono sono poco accentuate, le contrazioni sono approssimativamente eguali tanto nella parte superiore quanto nell'inferiore della oscillazione. Quando in vece le oscillazioni sono molto ampie, le contrazioni sono più alte o compariscono esclusivamente nella parte superiore dell' « oscillazione del tono ».

L'atropina, contrariamente alla muscarina, produce sempre un arresto espansorio più o meno lungo della funzione ritmica, tanto se agisce sul muscolo integro, quanto se agisce sul muscolo già muscarinizzato. Dopo l'arresto, la funzione ritmica ritorna energica come prima o più di prima.

In un solo caso, l'atropina somministrata dopo la muscarina, produsse un arresto lunghissimo del muscolo, che già si contraeva vivacemente. Durante questo arresto espansorio, deboli irrigazioni con soluzione 0,75 % di Na Cl provocarono forti contratture del muscolo e la ricomparsa di contrazioni ritmiche sempre più alte sull'altipiano e sulla linea discendente di ciascuna curva.

Le nostre osservazioni dunque, innanzi tutto non possono confermare l'opinione di Gaskell, che la muscarina agisca come un acido e l'atropina come un alcali, perchè abbiamo visto i liquidi alcalini provocare forti contratture, mentre nel caso nostro l'atropina non fa eccezione alla regola generale, per cui tutti gli alcaloidi sperimentati si son rivelati più o meno espansori. D'altra parte la muscarina, ($C^5 H^{15} N O^3$) che è un veleno potentissimo ma non un alcaloide, la sua formula di struttura essendo

$$HO - N \begin{array}{l} - CH^3 \\ - CH^3 \\ - CH^3 \\ | \\ CH^2 - CHO. \end{array}$$

si comporta come un veleno debolmente contrattorio.

Un antagonismo fra i due veleni è dimostrato, senza dubbio, anche dalle nostre esperienze: esso si riferisce piuttosto alla fun-

Digitized by Google

zione del tono, poichè l'atropina eccita le « oscillazioni del tono » e la muscarina le fa scomparire, senza impedire che una nuova aggiunta di atropina le ripristini; ma, in dosi forti, un antagonismo presentano le due sostanze anche per quanto riguarda le contrazioni ritmiche elementari, che sono accelerate dall'atropina, rallentate dalla muscarina. In ciò si potrebbe, forse, vedere un'azione analoga a quella che i due veleni esercitano sul cuore. Un arresto del moto ritmico non è causato mai dalla muscarina, bensì una diminuzione della frequenza delle contrazioni, quando agisce in dosi forti, come alcune volte si osserva nel cuore per effetto della stimolazione del vago; mentre l'atropina le accelera sempre e considerevolmente. Sarebbe interessante, e io spero di poter presto fare delle ricerche in proposito, vedere se anche nel muscolo liscio la muscarina provoca una variazione elettro-motrice positiva e l'atropina una negativa, come Gaskell osservò nel cuore.

Non ho bisogno, finalmente, di spender molte parole per persuadere chi osserva i tracciati corrispondenti (Fig. 27, e Tav. II, Fig. 4*a*, 4*b* e 6*a*, 6*b*) che le modificazioni funzionali provocate nel muscolo liscio dalla muscarina e dall'atropina riguardano esclusivamente la funzione tonica e il ritmo motorio, che abbiamo visto essere due proprietà della cellula muscolare; onde non vi può esser dubbio che l'azione dei due veleni non si eserciti principalmente sulle cellule muscolari, come già Gaskell ritenne per le cellule miocardiche.

A. *Glicosidi*

Ai veleni primitivamente ed esclusivamente contrattori appartengono: la *digitalina* (C^{28} H^{48} O^{14}?), l'*elleboreina*, l'*antiarina*, la *strofantina* (C^{31} H^{38} O^{12}), etc.

Nel tracciato (Fig. 28) della digitalina, che qui riportiamo, si ha il più bell'esempio di effetto contrattorio di questo veleno. Aggiunte le prime gocce, si ha la enorme contrazione iniziale, all'altezza della quale nessun'altra contrazione successiva giunge mai. Quindi il muscolo si distende, e giunto a un certo punto, riprende a contrarsi ritmicamente, rimanendo in uno stato tonico considerevole, che tende continuamente ad elevarsi. *Tale tendenza ad una continua elevazione del tono è ciò che caratterizza specialmente la digitalina.* Irrigando il preparato con soluzione di NaCl, si osserva, come effetto immediato, un rapido abbassamento del tono; e forse si potrebbe vedere in ciò l'effetto di un'inibizione per stimoli meccanici, non potendosi parlare di azione antagonistica. Poichè infatti vediamo subito il tono elevarsi rapidamente e riprendere la sua ascensione continua. Questo fenomeno si vede ripetersi più volte nel

Digitized by Google

tracciato. Ma se si abbandona il preparato a sè stesso per 2–3 ore, si vede il tono elevarsi sempre, senza alcuna interruzione.

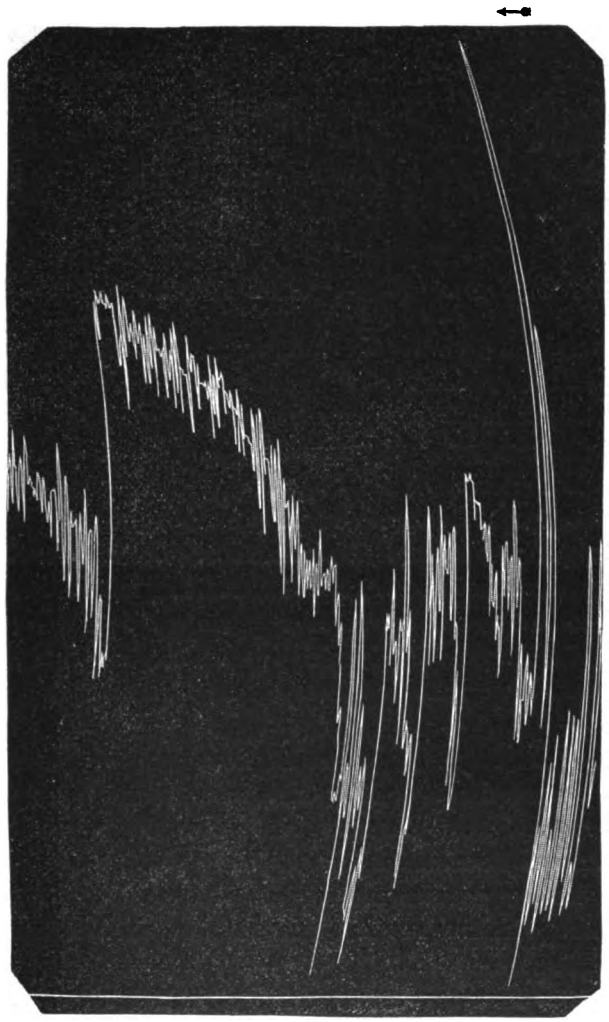


Fig. 28. — Muscolo circolare esofageo di *Bufo vulgaris*. Azione della digitalina. Tutte le elevazioni del tono son prodotte dalla digitalina, tutti gli abbassamenti delle irrigazioni con soluzione di Na Cl. Il cilindro fa un giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 16° C.

Lo stesso fatto si ripete per effetto dell'elleboreina. Il muscolo passa in uno stato di enorme contrattura, compiendo, ciò non ostante, sopra una linea di tonicità molto alta, delle energiche e frequenti contrazioni ritmiche.

Tanto nel caso della digitalina, quanto in quello dell'elleboreina, l'influenza del tossico è risentita prevalentemente dal sarcoplasma; e questa influenza è opposta a quella esercitata dai veleni espansori. Ma nel caso dei veleni contrattori, il sarcoplasma entra in uno stato di contrattura tale che non si presenta più la sua funzione ritmica propria, vale a dire le oscillazioni del tono non appariscono o, se erano comparse, si dileguano.

Digitized by Google

Del resto la digitalina e l'elleboreina, stimolano anche la funzione ritmica elementare, come si vede chiaramente dai tracciati, che presentano contrazioni ritmiche abbastanza energiche anche sull'altipiano contratturale.

Forse l'antiarina si comporterebbe allo stesso modo; ma io non ho avuto occasione finora di sperimentarne gli effetti.

Per la strofantina, ripetute ricerche mi hanno costantemente dimostrato ch'essa si comporta in modo analogo alla digitalina e all'elleboreina; vale a dire produce come queste un aumento progressivo colossale del tono, senza abolire le contrazioni ritmiche, e diminuendole solamente, forse in conseguenza dello stato di contrattura in cui si trova il muscolo.

È molto interessante il fatto che le ricerche di Romanes sulla medusa *Sarsa*, di Plateau sul cuore del gambero, di Yung sul cuore di altri invertebrati, di Pickering sul cuore embrionale di pollo, etc. hanno provato un'azione della digitalina e sostanze affini su quei tessuti contrattili identica a quella da me dimostrata nel tessuto muscolare liscio: la quale dunque consiste in un aumento enorme del tono, che progredisce sempre fino alla morte del tessuto.

Questo fatto è stato poi confermato da Pelikan nel cuore dei batraci, da Vulpian nel cuore dell'*Helix pomatia*, da Fraser nel cuore della rana, da Ducceschi (ricerche inedite eseguite in questo laboratorio) nel cuore di rana e di rospo, per quanto si riferisce alla strofantina.

In conclusione, tutti questi glicosidi provocano direttamente l'« idiomuscular contraction » di Roy, che in sostanza non è altro che la « contrattura del sarcoplasma », nel senso da me indicato nel mio lavoro sulla « funzione del sarcoplasma ».

Io non posso lasciar passare inosservato il fatto della profonda analogia dell'azione primitivamente e prevalentemente contrattoria di tutti i glicosidi sperimentati.

A che può essere dovuta tale proprietà? Qual'è la causa determinante una così profonda differenza d'azione fra gli alcaloidi, prevalentemente espansori e i glicosidi, prevalentemente contrattori?

Certamente, senza nuove ricerche dirette a questo scopo speciale, non è possibile dare una spiegazione di questo fatto. Quello che sappiamo finora, e che forse potrà guidarci nelle ulteriori ricerche è:

1. che gli alcaloidi sono delle basi organiche, derivanti in massima parte dalla piridina e dalla chinolina, ossigenate o no;

2. che esse attraversano facilmente e per via osmotica le membrane cellulari, e probabilmente entrano in combinazioni coi costituenti del protoplasma, dove si trovano in stato di dissociazione idrolitica di vario grado;

Digitized by Google

3. che i glicosidi, molto probabilmente, non attraversano osmoticamente le membrane cellulari, forse perchè il nucleo glicosico ne li impedisce.

Si sa in fatti che con gli zuccheri in generale possono esser preparati dei liquidi isotonici. Ma ciò non fa che aumentare le difficoltà che si oppongono a un'intelligenza almeno approssimativa del meccanismo d'azione dei glicosidi.

Il fatto, però, che per questi corpi, come certamente per i sali minerali e per gli zuccheri, la membrana cellulare sia osmoticamente impenetrabile, non esclude che i medesimi possano per altre forze entrare nell'interno degli elementi cellulari, e ivi spiegare la loro azione sulle parti contrattili del citoplasma, poichè gli zuccheri e i sali minerali anch'essi, in qualche modo a noi sconosciuto, penetrano nel citoplasma vivente.

4. Che, non ostante la varietà del gruppo atomico con cui il nucleo glicosico è combinato nei varî glicosidi, questi (almeno quelli da me sperimentati) agiscono tutti alla stessa maniera.

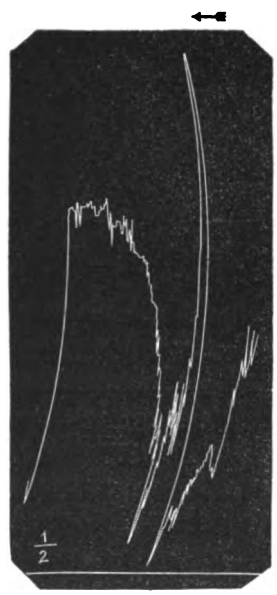


Fig. 29. — Muscolo circolare esofageo di *Bufo vulgaris*. Azione antagonistica della digitalina e della fisostigmina. Tutte le elevazioni del tono son dovute alla digitalina, tutti gli abbassamenti alla fisostigmina. Il cilindro fa 1 giro in 24 ore. Due centimetri del tracciato originale corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 16° C.
(La figura è stata fotograficamente ridotta della metà.)

5. Per molti alcaloidi, osservatori non recentissimi avrebbero mostrato ch'essi diminuiscono le ossidazioni dei tessuti. D'altra parte abbiamo visto che gli alcaloidi si comportano come gli acidi in generale, e i glicosidi come gli alcali, e sappiamo che gli alcali favoriscono le ossidazioni nei tessuti. Potremmo forse noi sospet-

Digitized by Google

tare che i glicosidi debbano la loro azione contrattoria alla proprietà di favorire le ossidazioni organiche? Tutto ciò, finalmente, diventerebbe in certo modo meno complesso di quel che sembra, quando si pensasse che questo antagonismo d'azione delle due classi di veleni potrebbe ridursi ad un'azione specifica opposta sugli enzimi che dirigono le ossidazioni intracellulari.

Dopo ciò, si comprende facilmente come dovesse esistere un vero antagonismo fra alcaloidi e glicosidi; ed io l'ho osservato per alcuni di essi. Ricorderò, come esempio tipico, l'antagonismo fra la digitalina e la fisostigmina. Nella fig. 29 si vede, a destra, un primo forte abbassamento del tono dovuto alla azione della fisostigmina, poi una forte contrattura provocata dalla digitalina, che però è subito interrotta da una nuova aggiunta di fisostigmina; finalmente nella metà sinistra del tracciato si osserva una contrattura lunghissima operata dalla digitalina e un rapido abbassamento del tono dovuto ancora alla fisostigmina.

Questa facilità con cui un veleno rimuove e neutralizza l'azione dell'altro sta a dimostrare una combinazione certamente non molto stabile di essi con i costituenti del protoplasma, e una proprietà di sostituirsi facilmente.

6. CLASSIFICAZIONE DELLE SOSTANZE CHIMICHE SPERIMENTATE

Sulla base delle nostre proprie osservazioni, noi ci riteniamo autorizzati a classificare le sostanze chimiche e i veleni sperimentati in due grandi gruppi: quello delle sostanze e veleni *espansori* e quello delle sostanze e veleni *contrattori*. Così facendo, noi mettiamo come principio di classazione l'azione che essi esercitano sulla funzione del tono. Di qui segue che dei sottogruppi debbono essere distinti per quanto riguarda l'azione dei veleni sulla funzione ritmica elementare. Vi sono, infatti dei veleni che *accelerano* il ritmo motore, altri che lo *rallentano* o lo *inibiscono*, alcuni che lo *rinvigoriscono*, altri che lo *indeboliscono*. Così vi sono dei veleni *espansori inibitori* (sali di potassio, curarina, etc.), altri *espansori acceleratori* (atropina, etc.), e così via. I veleni contrattori sono, per la maggior parte, acceleratori.

Nel seguente diagramma sono ordinati nei due gruppi anzidetti tutti i veleni sperimentati.

Sono *espansori*:

Fra le sostanze inorganiche, gli acidi, l'ossido di carbonio, i sali di potassio, forse i nitriti in generale di quei metalli che non hanno azione specifica contrattoria.

Digitized by Google

Fra le sostanze organiche: l'alcool, l'etere e il cloroformio dopo una più o meno breve fase contrattoria, il nitrito d'amile; gli alcaloidi in vario grado (più espansori gli alcaloidi non ossigenati, meno gli altri).

Sono *contrattori*:

Fra le sostanze inorganiche: gli alcali, l'NN^3, l'acido carbonico, i sali delle terre alcaline (Ca, Sr, Ba).

Fra le sostanze organiche: i glicosidi.

7. LA « CONTRAZIONE INIZIALE »

Durante l'esposizione di queste mie osservazioni ho avuto spessissimo occasione di parlare di una contrazione massimale, che il muscolo eseguisce quasi come una prima reazione intensissima all'azione del veleno. Questa contrazione, che chiamai « iniziale », per adoperare un termine già adottato in fisiologia per un fenomeno analogo osservato e descritto da Bernstein, Richet, etc., si presenta una volta sola, almeno così forte, in seguito al primo contatto del veleno col muscolo, qualunque sia il veleno (espansorio o contrattorio), e purchè il muscolo si trovi in uno stato di conveniente espansione.

Essa è seguita sempre da una distensione del muscolo, massima quando si tratta d'un veleno espansorio, minima quando si tratta d'un veleno contrattorio. Essa è rapida; segue subito al primo contatto della soluzione tossica, avendo un tempo latente variabile per i singoli veleni, ma sempre apprezzabilissimo, come tutte le reazioni contrattorie dei muscoli lisci; nel suo decorso somiglia perfettamente alla contrazione che si provoca con uno stimolo elettrico forte o con uno stimolo termico (variazione termica) intenso e rapidissimo.

Quando il muscolo si trova già sotto l'influenza del veleno, da qualche tempo, l'aggiunta di una nuova quantità di soluzione tossica di regola non provoca più una nuova « contrazione iniziale ». Se il muscolo è stato però ripetutamente irrigato con un liquido indifferente (soluzione di Na Cl), l'aggiunta del veleno può in alcuni casi provocare una nuova « contrazione iniziale », che però non è mai così forte come la prima. Questo fenomeno però non è costante, e il presentarsi o no di una o più « contrazioni iniziali » forse dipende e dalla natura del veleno e dalla quantità di esso aggiunta la prima volta e anche dalle condizioni del muscolo.

La « contrazione iniziale » che si osserva stimolando un muscolo striato con uno stimolo ritmico tetanizzante, secondo Richet, è un fenomeno dipendente dall'eccitabilità di esso, che in principio

Digitized by Google

è maggiore. Ad essa segue poi tosto la stanchezza del muscolo. Ma non mi sembra che con ciò si sia penetrati molto a dentro, nell'interpretazione del fenomeno. Forse la « contrazione iniziale » da me osservata in seguito all'azione dei veleni, mentre permette di credere che il fenomeno è più generale di quello che si pensava, ce ne agevola l'intelligenza.

In sostanza, noi ammettiamo che gli effetti duraturi osservati e descritti nelle pagine precedenti dell'azione dei vari veleni sono l'espressione del particolar modo di funzionare di quella combinazione chimica che il protoplasma o qualche suo costituente forma con le molecole del veleno. Ciascuna di queste combinazioni è una nuova sostanza vivente, che differisce da quella normale della cellula muscolare, perchè nelle molecole di questa s'è introdotto un nuovo gruppo atomico, che conferisce un'impronta speciale alla funzione del nuovo corpo. Durante questa funzione, il veleno non agisce più come stimolo, ma come parte integrante della sostanza muscolare. *Come stimolo esso può ammettersi che agisca solo nel primo momento in cui esso viene a contatto delle cellule muscolari, e l'effetto di questo stimolo è la « contrazione iniziale », che insorge in forma esplosiva, repentinamente.* A spiegare l'intensità di questa reazione può invocarsi da una parte la concomitanza di più stimoli fisici, oltre quello chimico proprio del veleno. Infatti il liquido con cui s'irrora il muscolo non ha certamente l'identica temperatura di questo, nè l'identica pressione osmotica esistente nell'interno delle cellule muscolari, ed esercita sempre, per quanto dolcemente lo si faccia cadere, uno stimolo meccanico di pressione e di contatto. Ma tutti questi fattori, per la loro esiguità, sono secondarî di fronte allo stimolo chimico, che solo basterebbe a determinare un'energica « contrazione iniziale ». D'altra parte il muscolo è ancora integro, contiene immagazzinata una quantità d'energia latente, che in seguito non può più riacquistare, e che in parte spende in forma esplosiva nella prima contrazione.

Ora come possiamo noi intendere l'azione dello stimolo chimico, avendo interpretato l'effetto duraturo dell'azione di una sostanza chimica come conseguenza delle speciali proprietà fisiologiche del nuovo corpo che resulta dalla combinazione di uno o più costituenti del protoplasma con la medesima? Il fatto che il protoplasma vivente reagisce a qualsiasi veleno sempre nello stesso modo, qualunque sia l'effetto postumo di esso, c'induce a credere che il fenomeno costante della « contrazione iniziale » sia dovuto al cangiamento della costituzione chimica del citoplasma contrattile, in altre parole alla stessa reazione chimica per cui si forma la combinazione più volte ricordata. Se la contrazione normale di un citoplasma contrattile non è che la parziale trasformazione in energia cinetica del-

Digitized by Google

l'energia chimica che si svolge nella parziale disintegrazione della sostanza vivente, probabilmente anche questa contrazione iniziale è della stessa natura. E, come la « contrazione iniziale » provocata da uno stimolo elettrico è l'effetto dell'azione disintegrativa esercitata da questo sull'elemento ricco d'energie tensive, così la « contrazione iniziale » provocata da uno stimolo chimico probabilmente sarà dovuta a una forte disintegrazione provocata dal tossico al momento della sua combinazione con i costituenti del protoplasma, e in parte forse anche alla trasformazione di energie che la reazione stessa mette in libertà.

Così, mentre noi cominciamo ad intendere la natura di uno stimolo chimico, contemporaneamente ci spieghiamo forse anche la ragione dell'opinione generalmente ammessa, che il tessuto muscolare liscio sia poco sensibile agli stimoli chimici.

S'intende, che se si trascura il fenomeno della « contrazione iniziale », la quale è l'unica e propria reazione della cellula muscolare allo stimolo chimico, e si aspetta una reazione del muscolo quando la sua sostanza ha già contratto col veleno quella combinazione che tanti fatti c'inducono ad ammettere, si rimane delusi: essa non può presentarsi, o si presenterà in proporzioni di molto minori, poichè al più potrà esser data da quella parte dell'elemento contrattile su cui il veleno per avventura non abbia ancora agito. La nuova sostanza vivente non reagisce più allo stesso veleno, che aggiunto in maggior quantità può al più modificare lo stato di dissociazione del nuovo composto, o uccidere la cellula, forse per un'azione secondaria sopra altri suoi elementi strutturali; ma reagisce ad un altro veleno avente affinità chimica maggiore per il costituente protoplasmatico con cui il primo era combinato, o specifica per un altro costituente, e allora abbiamo come effetto le così dette azioni antagonistiche o cumulative. Può reagire bensì allo stesso veleno, dopo che questo con lavaggi ripetuti fatti con un liquido indifferente sia stato prima allontanato dalla cellula.

Riteniamo, dunque:

1. che le cellule muscolari liscie reagiscono vivacemente agli stimoli chimici;

2. che la reazione caratteristica è la « contrazione iniziale », la quale è l'espressione dell'interno cangiamento chimico che subisce la sostanza contrattile per opera del veleno, e la cui intensità è dovuta in parte alla natura di questo in parte allo stato di freschezza del muscolo, ossia alla maggior quantità di energie latenti in esso immagazzinate;

3. che, probabilmente, il fenomeno della « contrazione iniziale », dovunque e come effetto di qualsiasi azione esteriore si presenti, è dovuto alla maggiore eccitabilità iniziale della sostanza

Digitized by Google

contrattile, ed è una forma esplosiva di reazione contrattoria a qualunque stimolo sufficientemente intenso e capace di provocare una abbondante disintegrazione della sostanza vivente.

Sarebbe interessante potere stabilire se al fenomeno della contrazione iniziale prendono parte contemporaneamente il sarcoplasma e la sostanza fibrillare anisotropa, e quanta parte del processo contrattorio spetti all'uno e all'altra. Tale questione potrebbe essere, se non risoluta, almeno molto chiarita, utilizzando l'azione elettiva delle varie sostanze chimiche sulle due parti contrattili della cellula muscolare. Già alcuni resultati potrei qui enunciare, ottenuti nelle ricerche finora eseguite; ma non essendo concordi e convincenti, poichè non derivano da esperienze instituite con questo scopo speciale, preferisco di consacrare allo studio di tale questione altre indagini e un'altra pubblicazione.

Digitized by Google

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE DELLE TAVOLE I e II

TAVOLA I

Fig. 1 *a*, 1 *b*, 1 *c*. Tre pezzi successivi di tracciato normale, registrato senza interruzione da un preparato muscolare *circolare* dell'esofago di un grosso *Bufo vulgaris*. Si vede come i movimenti ritmici, molto energici in principio, si vanno man mano spegnendo. Alla fine del tracciato 1 *a* e nel tracciato 1 *b* si vedono irregolari oscillazioni del tono, lentissime.

Il cilindro fa un giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 14°, 5 C.

Fig. 2 *a*, *b*, *c*, *d*. Quattro pezzi successivi di tracciato normale registrato senza interruzione da un preparato muscolare *longitudinale* dell'esofago di un *Bufo vulgaris*. In 2 *a* si vede una parte della *contrattura iniziale* e la successiva sua risoluzione; in 2 *b*, qua e là irregolari modificazioni del tono.

Il cilindro fa un giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª 15° C.

Fig. 3. (Tracciato fotograficamente ridotto della metà). Preparato longitudinale di esofago di *Bufo vulgaris*.

Nel tracciato inferiore si vede come il riscaldamento a 26°-27° C. risolve rapidamente la contrattura iniziale. Comparso un ritmo relativamente regolare, si conserva nella camera umida la temperatura *optimum* di 23°-24° C (tracciato superiore). Tempo: 10″.

Fig. 4. Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo viridis*. Ritmo relativamente regolare.

Temp.ª *optimum*: 23°-24° C. Tempo: 10″.

Fig. 5. Muscolo longitudinale di esofago di *Bufo vulgaris*. Ritmo regolare, che ricorda il ritmo cardiaco, provocato dall'azione di una piccolissima dose di cocaina e dal riscaldamento a 22°-23° C. Il cilindro del chimografo di Baltzar fa un giro in 1 ora.

Fig. 6. (Tracciato fotograficamente ridotto della metà). Parte terminale di un lungo tracciato registrato da un preparato muscolare circolare di esofago di *Bufo vulgaris*. Si vede come, verso la fine, si eleva il tono del muscolo morente: *Rigor mortis*, e come, cessato ogni moto ritmico, dopo circa due ore, il tono novamente si abbassa. Il tracciato presenta un bell'esempio di ritmo periodico, che ricorda la *forma fusata* da me descritta a proposito del cuore embrionale.

Il cilindro fa un giro in 24 ore. Due centimetri del tracciato originale corrispondono a 1 ora.

Temp.ª 15° C.

Digitized by Google

TAVOLA II

Fig. 1. Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulgaris*.

In *a* si fa agire una piccolissima dose di cocaina, per regolarizzare il ritmo. In *b* comincia il riscaldamento graduale e progressivo. Fra 25° e 26° C, comincia ad elevarsi il tono. La rigidità da caldo si verifica fra 26° e 36° C. A 36° C la rigidità comincia a risolversi, mentre scomparisce ogni moto ritmico.

Tempo: 10″.

Fig. 2 *a*, 2 *b*. Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulgaris*.

Nel tracciato 2 *a* si vedono due successivi notevoli abbassamenti del tono causati, nello stesso preparato, dall'azione d'una piccola dose di pilocarpina. Dopo il primo e il secondo abbassamento, la penna è stata rimessa in posizione orizzontale.

Nel tracciato 2 *b*, a destra, si vede l'effetto dell'azione della filocarpina. In corrispondenza della freccia verticale, si fa agire sul muscolo una piccola dose di cocaina. L'effetto, come si vede nella rimanente parte del tracciato, non tarda a prodursi, e dura finchè rimane in vita il muscolo, vale a dire per molte ore.

Il cilindro fa un giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora. Temp.ª: 15° C.

Fig. 3. Muscolo longitudinale esofageo di *Bufo vulgaris*. Raffreddamento e poi riscaldamento dello stesso preparato. Rigidità da freddo e poi rigidità da caldo. Il tracciato inferiore mostra il ritorno delle contrazioni ritmiche (molto lente) dopo la rigidità da caldo. Le corrispondenti temperature si leggono sulla figura, che è stata fotograficamente ridotta della metà.

Il cilindro del chimografo di Baltzar è messo alla velocità minima, fa cioè circa 1 giro in 1 ora.

Fig. 4 *a*, 4 *b*. Preparato muscolare longitudinale dell'esofago d'un grosso *Bufo vulgaris*.

Nel tracciato 4 *a* si vede:

prima, a sinistra, una piccola parte di tracciato normale;

poi, in corrispondenza della prima freccia verticale (andando da sinistra a destra), si fa agire una piccola dose di muscarina;

in corrispondenza della seconda freccia verticale, si fa agire una forte dose di atropina.

Segue un forte abbassamento del tono e un arresto della funzione ritmica, e poi compariscono ampie oscillazioni del tono e contrazioni ritmiche inscritte sull'apice di esse, molto frequenti. La parte basale di ciascuna oscillazione è rappresentata da una linea orizzontale, perchè, a un certo momento della sua escursione, la leva scrivente veniva a contatto della branca orizzontale del sostegno.

Nel tracciato 4 *b* si vedono le ampie oscillazioni del tono e le frequenti contrazioni elementari inscritte sulla loro cima, che compariscono sotto l'azione del solfato di atropina.

La penna era stata rimessa in posizione orizzontale.

Il cilindro fa 1 giro in 24 ore. Due centimetri di tracciato corrispondono a 1 ora.

Temp.ª: 15° C.

Fig. 5. Preparato esofageo circolare di un grosso *Bufo vulgaris*. Il riscaldamento graduale produce un progressivo abbassamento del tono, senza causare rigidità.

Digitized by Google

Le corrispondenti temperature si leggono sulla figura, che è stata fotoficamente ridotta della metà. Tempo 10″.

Fig. 6 *a*, 6 *b*. Muscolo longitudinale di esofago di *Bufo vulgaris*.

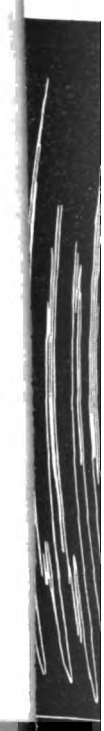
In *a*, si vede il tracciato normale, in *b* il tracciato, dopo l'azione ripetuta forti dosi di muscarina.

Il cilindro fa 1 giro in 24 ore. Le due figure sono state fotograficamente tte della metà. Due centimetri del tracciato originale corrispondono a 1 ora. mp.ª: 14°, 5° C.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google



Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

R. ISTITUTO DI STUDI SUPERIORI IN FIRENZE

Opere Pubblicate

Sezione di FILOSOFIA E FILOLOGIA

Volume I. (1-6). — *Lire 10*

1. **Illustrazione di due iscrizioni arabiche** delle quali possiede i gessi l'Istituto di Studi superiori in Firenze, per Michele Amari.
2. **L'Inno dell'Atarvaveda alla Terra** [xii, 1], per Francesco Lorenzo Pullè.
3. **L'Evoluzione del Rinascimento.** Studio del prof. Adolfo Bartoli.
4. **Corso di Letteratura greca** dettato da Gregorio Ugdulena nel R. Istituto di Perfezionamento in Firenze, l'anno 1867-68.
5. **Il Tumulto dei Ciompi.** Studio storico di Carlo Fossati (con l'aiuto di nuovi Documenti), presentato per tesi di laurea nel R. Istituto di Studi superiori in Firenze il 15 giugno 1873.
6. Elenco delle Opere pubblicate dai Professori della Sezione di Filosofia e Filologia del R. Istituto superiore.

Volume II (7-12)

7. **Sull'autenticità della Epistola ovidiana di Saffo a Faone e sul valore di essa per le Questioni saffiche.** Studio critico del professor Domenico Comparetti. — *Lire* 1, 75.
8. **In Hegesippi oratione de Halonneso,** Codicum florentinorum lectionis discrepantiam descripsit Hieronymus Vitelli. — *Lire* 1.
9. **Enciclopedia Sinico-Giapponese** (Fascicolo primo). Notizie estratte dal *Wa-kan san-sai tu-ye* intorno al Buddismo, per Carlo Puini. — *Lire* 4.
10. **Sei Tavolette Cerate,** scoperte in un' antica Torre di casa Maiorfi in via Porta Rossa in Firenze, per Luigi Adriano Milani. — *Lire* 1.
11. **Miscellanea** [*ad* Cic. p. Sex. Rosc. 23, 64; p: Sest. 51, 110; Brut. 8, 31; de Legg. 1, 2, 6. Horat. A. P. 29; Epigramm. an. Demosth. de Cor. § 289, pag. 322 R.], del prof. Girolamo Vitelli. — *Lire* 1.
12. **Le Origini della Lingua poetica italiana.** Principii di Grammatica storica italiana ricavati dallo studio dei Manoscritti con una introduzione sulla formazione degli antichi Canzonieri Italiani del dott. C. N. Caix. (*Esaurito*).
13. **Intorno ad alcuni luoghi della Ifigenia in Aulide di Euripide.** Osservazioni di Girolamo Vitelli, con una nuova collazione del Cod. Laur. pl. 32, 2 e sette tavole fotolitografiche. — *Lire* 5.
14. **Del Papiro specialmente considerato come materia che ha servito alla scrittura.** Memoria del Prof. Cesare Paoli. — *Lire* 3.
15. **Il Mito di Filottete nella Letteratura classica e nell'Arte figurata.** Studio monografico di Luigi Adriano Milani, con una cromolitografia e tre tavole fotolitografiche. — *Lire* 6.
16. **Della Interpetrazione panteistica di Platone,** tesi di laurea di Alessandro Chiappelli. — *Lire* 8.
17. **L'invito di Eudossia a Genserico,** studio critico del prof. Giuseppe Morosi. — *Lire* 3.
18. **Stato e Chiesa negli scritti politici** dalla fine della lotta per le investiture, sino alla morte di Ludovico il Bavaro [1122-1347], studio storico di Francesco Scaduto. — *Lire* 4, 50.
19. **I più antichi frammenti del Costitute Fiorentino,** raccolti e pubblicati da Giuseppe Rondoni. — *Lire* 4, 50.
20. **Le seconde nozze del coniuge superstite.** Studio storico di Alberto Del Vecchio. — *Lire* 12.
21. **Maestri e Scolari nell'India Brahmanica.** Saggio di Girolamo Donati. *Lire* 2, 50.
22. **Le Opere Latine di Giordano Bruno,** esposte e confrontate con le italiane dal prof. F. Tocco. — *Lire* 10.
23. **La Filosofia dell'Incosciente, Metafisica e Morale.** Contributo alla storia del pessimismo, per Adolfo Faggi. — *Lire* 5.
24. **Notizie storico-biografiche intorno al conte Baldassare Castiglione** con Documenti inediti, studio del dott. Camillo Martinati. — *Lire* 2, 50.
25. **Studi sul Panormita e sul Valla.** — R. Sabbadini: **Cronologia della Vita del Panormita e del Valla;** L. Barozzi: **Lorenzo Valla.** — *Lire* 7.
26. **La Carta Nautica di Conte di Ottomanno Freducci d'Ancona** conservata nel R. Archivio di Stato in Firenze, illustrata dal dott. Eugenio Casanova. (Con una fotozincografia). — *Lire* 3,50.
27. **La Questione della riforma del Calendario nel quinto Concilio Lateranense (1512-1517).** — Con una fotozincotipia. — Per cura del dott. Demetrio Marzi. — *Lire* 6,00.
28. **Il Paradiso Terrestre Dantesco.** Studio di Edoardo Coli (Con 25 incisioni in legno). — *Lire* 12.

Accademia Orientale

1. **Il Commento medio di Averroe alla Retorica di Aristotele,** pubblicato per la prima volta nel Testo arabo dal prof. Fausto Lasinio. — Fascicoli I, II, e III, pag. 1-96 del Testo arabo. — *Lire* 6.
2. **Repertorio Sinico-Giapponese,** compilato dai professori A. Severini e C. Puini. — *Lire* 50.
3. **La Ribellione di Masacado e di Sumitomo.** Testo giapponese riprodotto in caratteri cinesi quadrati e in catacana per cura di Lodovico Nocentini. — *Lire* 3.
4. **Detto.** Traduzione italiana con Proemio e Tavola geografica del Giappone. — *Lire* 2.

Digitized by Google

5. **Il Santo Editto di K'an-hi e l'amplificazione di Yun-Cen**, tradotti con note filologiche da Lodovico Nocentini. — *Lire* 4.

6. **Detto.** Versione mancese riprodotta a cura di Lodovico Nocentini. — *Lire* 10.

7. **Il Commento del Donnolo sul Libro della Creazione**, pubblicato per la prima volta nel testo ebraico, con note critiche e introduzione, dal prof. David Castelli. — *Lire* 8.

8. **Il primo sinologo Padre Matteo Ricci**, per Lodovico Nocentini. — *Lire* 2, 50.

9. **Il Li-Ki e Istituzioni, Usi e Costumanze della Cina antica.** Traduzione, Commento e Note del prof. Carlo Puini. (Fascicolo primo contenente i Capitoli I e II). — *Lire* 2, 50.

10. **Tre Capitoli del Li-Ki concernenti la Religione**, Traduzione, Commento e Note. Contribuzioni allo studio comparativo delle Istituzioni Sociali nelle Antiche Civiltà, del prof. Carlo Puini. — *Lire* 4.

11. **Le Origini della Civiltà secondo la Tradizione e la Storia dell'Estremo Oriente.** Contributo allo studio dei tempi primitivi del genere umano, del prof. Carlo Puini. — *Lire* 7.

Sezione di MEDICINA E CHIRURGIA e SCUOLA DI FARMACIA

Volume I (1-6). — *Lire 10.*

1. **Della non attività della Diastole Cardiaca e della Dilatazione Vasale.** Memorie quattro del prof. Ranieri Bellini.

2. **Storia compendiata della Chirurgia Italiana dal suo principio fino al Secolo XIX**, del prof. Carlo Burci.

3. **Due Osservazioni raccolte nella Clinica delle Malattie della Pelle** durante l'anno accademico 1874-75 dai dottori Cesare Nerazzini e Domenico Barduzzi sulla **Elefantiasi degli Arabi** e sulla **Sclerodermia**, e pubblicate per cura del professore Augusto Michelacci.

4. **Sopra un Caso di Sclerodermia.** Studio clinico del dott. Domenico Barduzzi.

5. **Studi Chimici** effettuati durante l'anno accademico 1874-75 dagli Studenti di Farmacia di terzo anno nel Laboratorio di Chimica-Farmaceutica sotto la direzione del prof. Luigi Guerri.

6. Elenco delle Opere pubblicate dai Professori della Sezione di Medicina e Chirurgia del R. Istituto superiore.

7. **Del Processo morboso del Colera Asiatico, ec.** Memoria del Dott. Filippo Pacini. *Lire* 2, 50.

8. **Il primo anno della Clinica Ostetrica** diretta dal prof. Vincenzo Balocchi nella Nuova Maternità di Firenze. Rendiconto del Dott. Ernesto Grassi aiuto alla Clinica stessa. — *Lire* 2, 50.

9. **Archivio della Scuola d'Anatomia Patologica**, diretto dal prof. Giorgio Pellizzari. *Volume I.* (Con 10 Tavole). *Lire* 10.
— — — *Volume II.* (Con 8 Tavole). — *Lire* 8.
— — — *Volume III.* (Con 87 incisioni intercalate nel testo). — *Lire* 12.
— — — *Volume IV.* (Con 8 Tavole doppie cromolitografate). — *Lire* 18.
— — — *Volume V.* fasc. 1.° — *Lire* 2.
— — — — fasc. 2°. — *Lire* 4, 50.

10. **Esegesi medico-legale sul Methodus Testificandi di Giovan Battista Codronchi** pel prof. Angelo Filippi — *Lire* 1, 80.

11. **Il Triennio 1883-85 nella Clinica Ostetrica e Ginecologica di Firenze**, diretta dal prof. cav. uff. Domenico Chiara. Rendiconto clinico del dott. Emilio Fasola, Libero docente in Ostetricia e Aiuto Professore. (Con 8 Figure e la Pianta dello Spedale di Maternità). — *Lire* 15.

12. **L'acido carbonico dell'aria e del suolo di Firenze.** Indagini sistematiche eseguite nel 1886, dal prof. dott. Giorgio Roster (Con XVI tavole, 6 figure nel testo e con XXVII prospetti). — *Lire* 5.

13. **Sul Lichen rosso.** Studio del dottore Alfonso Minuti. (Con una tavola in zincotipia e due tavole in cromolitografia). — *Lire* 2, 50.

14. **Rendiconto sommario dell' Istituto Ostetrico-Ginecologico (Maternità) di Firenze**, per cura del prof. Giovanni Inverardi. — *Lire* 3, 50.

15. **Contribuzioni allo studio dello sviluppo dei nervi encefalici nei Mammiferi in confronto con altri Vertebrati** del prof. Giulio Chiarugi. — *Lire* 3, 00.

16. **Sulla struttura dell'Ovidutto del** *GEOTRITON FUSCUS.* Ricerche istologiche del Dott. Umberto Rossi aiuto e libero docente di Anatomia umana normale. — *Lire* 1, 80.

17. **Contributo allo studio della struttura, della maturazione e della distruzione delle uova degli Anfibi** (*Salamandrina perspicillata e Geotriton fuscus*) del Dott. Umberto Rossi aiuto e libero docente di Anatomia umana normale (con due tavole). — *Lire* 2.

18. **Osservazioni Comparative sullo Sviluppo e sui Caratteri Definitivi della Cavità del Quarto Ventricolo al suo estremo caudale**, del Dott. Rutilio Staderini. — *Lire* 2,50.

19. **Ricerche citologiche sul midollo delle ossa nella difterite.** (Contributo allo Studio della Fisiopatologia cellulare) per A. Trambusti, libero docente di patologia generale. — *Lire* 2,50.

Sezione di SCIENZE FISICHE E NATURALI

1. **Zoologia del Viaggio intorno al Globo** della Regia Pirocorvetta *Magenta* durante gli anni 1865-68. — **Crostacei Brachiuri e Anomouri** per Adolfo Targioni-Tozzetti. - Un Vol. (con 13 Tavole) — *Lire* 20.

2. **Studi e ricerche sui Picnogonidi.** Parte Prima: *Anatomia e Biologia* (con 2 Tavole). — **Descrizione di alcuni Batraci ed Anuri Polimeliani e Considerazioni intorno alla Polimelia** (con 1 Tavola). Due Note del dottor G. Cavanna — *Lire* 3.

3. **Sulla Teoria fisica dell'Elettrotono nei Nervi.** Esperienze del dott. A. EcchER (con 2 Tavole). — *Lire* 1, 50

4. **Sulle Forze Elettromotrici** sviluppate dalle Soluzioni Saline a diversi gradi di concentrazione coi metalli che ne costituiscono la base, del dottore A. EcchER (con 2 Tavole). — *Lire* 1, 80

Digitized by Google

5. **Ancora sulla Polimelia dei Batraci anuri** (con una Tavola). — **Sopra alcuni Visceri del Gallo cedrone** [*Tetrao Urogallus* Linn.] (con una Tavola). Due note del dottore G. CAVANNA. — *Lire* 2.

6. **Il Globo Celeste Arabico del secolo XI**, esistente nel Gabinetto degli strumenti antichi di Astronomia, di Fisica e di Matematica del R. Istituto di Studi superiori, illustrato da F. MEUCCI. — *Lire* 2,80.

7. **Ricerche sulle Formole di costituzione dei Composti ferrici.** — Parte Prima: *Idrati ferrici.* — Nota del Dottore DONATO TOMMASI. — *Lire* 1,50.

8. **Tavole per una « Anatomia delle Piante Aquatiche »** Opera rimasta incompiuta di FILIPPO PARLATORE. — *Lire* 5.

9. **Sulle Convulsioni epilettiche per veleni.** Ricerche critico-sperimentali per A. ROVIGHI e G. SANTINI fatte nel laboratorio di Fisiologia diretto dal prof. L. LUCIANI. — *Lire* 1,50.

10. **Linee generali della Fisiologia del Cervelletto.** Prima Memoria del prof. LUIGI LUCIANI. — *Lire* 2.

11. **Osservazioni continue della Elettricità Atmosferica Istituite a Firenze** dal prof. ANTONIO ROITI, in collaborazione col dott. LUIGI PASQUALINI. — *Lire* 3,50.

12. **Saggio sperimentale sul Meccanismo dei Movimenti volontari nella Testuggine palustre (Emys Europaea)** del dott. GIULIO FANO. — *Lire* 2.

13. **Osservazioni continue della Elettricità Atmosferica fatte a Firenze nel 1884.** Seconda Memoria di L. PASQUALINI ed A. ROITI. — *Lire* 1.

14. **Osservazioni continue della Elettricità Atmosferica fatte a Firenze negli anni 1883, 1884, 1885, 1886.** Memoria del dott. FRANCO MAGRINI. — *Lire* 1.

15. **Fisiologia del Digiuno.** Studi sull'Uomo per LUIGI LUCIANI (con due tavole litografate e sette figure intercalate). — *Lire* 6.

16. **Le pieghe delle Alpi Apuane.** Contribuzione agli studi sull'origine delle Montagne, per CARLO DE-STEFANI (Con una carta geologica, due tavole di spaccati ed incisioni nel testo). — *Lire* 12.

17. **Sopra i resti di un Coccodrillo scoperti nelle Ligniti mioceniche di Montebamboli** (Maremma toscana). Nota paleontologica del dott. GIUSEPPE RISTORI. — *Lire* 2.

18. **Sull'origine e decorso dei peduncoli cerebellari e sui loro rapporti cogli altri centri nervosi,** pel dott. VITTORIO MARCHI. Memoria premiata dal R. Istituto lombardo di scienze e lettere (con 5 tavole cromolitografiche). — *Lire* 5.

19. **Sul decorso delle vie afferenti del midollo spinale,** studiate col metodo delle degenerazioni dai dottori RUGGERO ODDI ed UMBERTO ROSSI (con 4 tavole cromolitografiche e 3 figure intercalate nel testo). — *Lire* 3,50.

20. **Il Cervelletto.** Nuovi studi di Fisiologia Normale e Patologica per LUIGI LUCIANI (con 48 figure intercalate nel testo). — *Lire* 10.

21. **Cheloniani fossili di Montebamboli e Casteani.** Memoria Paleontologica del prof. GIUSEPPE RISTORI con Appendice sui Cheloniani fossili del Casino (Siena). — *Lire* 6.

22. **L' Equatoriale di Arcetri.** Notizie del Prof. ANTONIO ABETTI. — Fascicolo 1.° — *Lire* 2.

23. **Il Micrometro doppio dell' Equatoriale.** Notizie del Prof. ANTONIO ABETTI. — Fascicolo 2.° — *Lire* 2.

24. **Osservazioni di Asteroidi** fatte ad Arcetri nel 1895 dal Prof. ANTONIO ABETTI. — Fascicolo 3.° — *Lire* 2,50.

25. **Tavole di Riduzione delle Osservazioni all' Equatoriale** calcolate dal Prof. ANTONIO ABETTI. — Fascicolo 4.° *Lire* 2,50.

26. **L'Asteroide** *(345) Tercidina.* Relazione sugli Elementi ottenuti per la IV Opposizione dal Dott. B. VIARO. - Fascicolo 5.° — *Lire* 1,50.

27. **Osservazioni astronomiche** fatte all'Equatoriale di Arcetri nel 1896 dal Prof. ANTONIO ABETTI. — Fascicolo 6.° — *Lire* 3,50.

28. **Sullo sviluppo embrionale della funzione motoria negli organi a cellule muscolari,** del dott. FILIPPO BOTTAZZI. — *Lire* 10.

29. **Contributi alla fisiologia del tessuto di cellule muscolari** (Parte I, II e III), del Dott. FILIPPO BOTTAZZI. — *Lire* 5.

COLLEZIONE SCOLASTICA

1. **Le Curiosità di Jocohama.** Testo Giapponese trascritto e tradotto da A. SEVERINI. — Parte Prima. Testo riprodotto in Fotolitografia. — *Lire* 3.

— **Detto.** Parte Seconda e Terza, Trascrizione, Traduzione e Note di A. Severini. — *Lire* 4,

2. **La Via della Pietà Filiale.** Testo Giapponese trascritto, tradotto ed annotato da CARLO VALENZIANI. — Parte Prima, Testo riprodotto in Fotolitografia. *Lire* 6.

— **Detto.** Parte Prima, trascrizione, traduzione e Note. — (*Seconda edizione riveduta e corretta*). — *Lire* 3.

3. **Elementi della Grammatica Mongolica,** di CARLO PUINI. — *Lire* 2.

4. **Il Taketori Monogatari** ossia **la Fiaba del Nonno Tagliabambù.** Testo di Lingua Giapponese del nono secolo, tradotto, annotato e pubblicato per la prima volta in Europa da A. SEVERINI. — Parte Prima, Traduzione. — *Lire* 2.

5. **Grammatica Mancese,** compendiata dall' opera cinese **Zing-ven-ki-mung,** e pubblicata per cura di GIOVANNI HOFFMANN. — Parte Prima. *Lire* 1,80.

6. **Programma di Paleografia latina e di Diplomatica,** esposto sommariamente da CESARE PAOLI. — *Lire* 1,75.

7. **Crestomazia Ebraica e Caldaica** con Note e Vocabolario, di FRANCESCO SCERBO, alunno del R. Istituto di Studi Superiori. — *Lire* 8.

8. **Le abbreviature nella Paleografia latina nel Medio-Evo;** saggio metodico pratico di CESARE PAOLI — *Lire* 1,50.

9. **Crestomazia del Rāmāyana di Vālmichi,** con notizie bibliografiche ecc. per cura di PAOLO EMILIO PAVOLINI. — *Lire* 1,50.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

3 2044 106 235 096

Digitized by Google

Digitized by Google